



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNAM
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO: “DR EDUARDO LICEAGA”.

TEMA DE TESIS.

HALLAZGOS DEL COPROLÓGICO EN LACTANTES Y PRE-ESCOLARES CON ALERGIA
A LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA EN LA CONSULTA EXTERNA DE
INMUNOLOGÍA Y ALERGIA DEL SERVICIO DE PEDIATRÍA EN EL HOSPITAL GENERAL
DE MÉXICO.

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN:

PEDIATRÍA.

PRESENTA:

DRA. CERVANTES VARGAS ZAETH JUDITH.

TUTORES.

DRA. ALBINA MARTÍNEZ PÉREZ.

MÉXICO, D. F.

JULIO 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. ALEJANDRO ECHEAGARAY DEL VILLAR.
JEFE DEL SERVICIO DE PEDIATRÍA.

DRA. CLAUDIA ALEJANDRA SAINOS RAMIREZ.
COORD. DE ENSEÑANZA MEDICA EN PEDIATRÍA.

DRA. ALBINA MARTÍNEZ PÉREZ.
TUTOR DE TESIS.

ÍNDICE.

❖ CARÁTULA.....	1.
❖ HOJA DE AUTORIZACIÓN.....	2.
❖ ÍNDICE.....	3.
❖ INTRODUCCIÓN.....	4.
❖ ANTECEDENTES.....	5.
❖ PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	31.
❖ JUSTIFICACIÓN.....	32.
❖ HIPÓTESIS.....	33.
❖ OBJETIVOS.....	33.
❖ DISEÑO METODOLÓGICO.....	34.
❖ HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS Y ANEXOS.....	34.
❖ RESULTADOS.....	36.
❖ DISCUSIÓN.....	43.
❖ CONCLUSIONES.....	43.
❖ BIBLIOGRAFÍA.....	45.

EVALUACIÓN DE LOS HALLAZGOS DEL COPROLÓGICO EN LACTANTES Y PRE-ESCOLARES CON ALERGIA A LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA EN LA CONSULTA EXTERNA DE INMUNOLOGÍA Y ALERGIA DEL SERVICIO DE PEDIATRÍA EN EL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO.

1.- INTRODUCCIÓN.

La población general percibe la alergia a los alimentos como un problema de salud importante, aunque sólo alrededor de un tercio de las reacciones referidas por los pacientes se pueden confirmar con un estudio alergológico completo (1)

La prevalencia de alergia a los alimentos se estima en la población general entre el 1 al 3% (2,3). Esta prevalencia es mayor en los niños pequeños, en que puede alcanzar hasta un 6%, y disminuye con la edad (4). Hay una percepción general de que la frecuencia y gravedad de la alergia a los alimentos está aumentando, si bien sólo se ha confirmado recientemente con la alergia al cacahuete. En España, un estudio epidemiológico multicéntrico realizado en 1992 y posteriormente repetido con similar en metodología en 2005 ha constatado que la alergia a los alimentos como motivo de consulta se ha duplicado (del 3,6% de pacientes al 7,4%) en trece años (5,6). Respecto al sexo, en algunos estudios en niños existe mayor prevalencia en el sexo masculino respecto al femenino y a la inversa en adultos (2). En México, se desconoce la incidencia de alergia a las proteínas de leche de vaca (APLV); sin embargo, ésta podría variar entre 5% y 7% (5).

A partir de la década de los sesenta del siglo pasado comienzan a aparecer publicaciones en las que se establece la relación entre la APLV o su intolerancia con síntomas digestivos. Las proteínas de leche de vaca son habitualmente el primer antígeno no homólogo con el que el niño tiene contacto. La alimentación complementaria es un proceso que se inicia cuando se introduce cualquier tipo de alimento no lácteo como suplemento y las causas más frecuentes de su introducción antes de las 16 semanas de vida son múltiples, entre ellas la disminución de producción de leche materna, llanto frecuente del bebé, dar de forma temprana lactancia mixta y no materna exclusiva, el agotamiento y el

cansancio maternos, los problemas para dar el pecho y la incorporación de la madre al trabajo

Es claro que ha habido un aumento significativo de alergia a las proteínas de leche de vaca en el periodo de lactancia, por lo que además de considerarse un problema de salud pública. (6)

El primer año de vida es fundamental para evitar las enfermedades relacionadas con la alimentación; por todo ello, la introducción de nuevos alimentos debe ser supervisada por el médico o personal capacitado y ha de realizarse de forma progresiva.

2.- ANTECEDENTES.

ALERGIA A PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA

Concepto.

Se define alergia alimentaria como una respuesta inmune adversa que ocurre y se reproduce ante la exposición ciertos alimentos que se diferencia de otras respuestas adversas como intolerancia, reacción farmacológica y reacción mediada por toxinas (1).

Definición y clasificación.

La complejidad de las reacciones adversas a alimentos ha generado una gran confusión en la terminología aplicada a las reacciones alérgicas y no alérgicas. Siguiendo las directrices revisadas de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica se puede definir, reacción adversa a un alimento, como una respuesta clínica anormal atribuida a la exposición a un alimento o aditivo alimentario. Dentro de las reacciones adversas se establecen dos grandes apartados:

A.- Reacciones a los alimentos tóxicas: Derivan de la toxicidad general que producen en los humanos ciertas sustancias, que contaminan los alimentos o están presentes en ellos de forma natural, y pueden afectar a cualquier individuo.

B.- Reacciones a los alimentos no tóxicas o de hipersensibilidad: Dependen de una susceptibilidad individual y por lo tanto sólo afectan a una parte de la población. Se repiten siempre que se produce la exposición a este alimento. En relación con el mecanismo patogénico que las ocasiona se dividen en:

B.1.- Alergia a los alimentos: reacción a un alimento de naturaleza no tóxica con un mecanismo patogénico inmunológico demostrado. Las reacciones alérgicas a los alimentos se subdividen en:

B.1.a.- Alergia a los alimentos *mediada por IgE*: afectan a individuos atópicos que presentan anticuerpos IgE, confirmados por pruebas “in vivo” o “in vitro”, específicos a alimentos que se relacionan significativamente con los síntomas y/o con las pruebas de provocación o de exposición al alimento.

B.1.b.- Alergia a los alimentos *no mediada por IgE*: incluye las reacciones inmunológicas causadas por otras inmunoglobulinas específicas a alergenitos alimentarios diferentes a la IgE, por inmuno-complejos o por reacciones inmunológicas específicas frente a alimentos mediadas por células. También son posibles formas mixtas parcialmente mediadas por anticuerpos de clase IgE y por células, cuyas manifestaciones clínicas suelen ser digestivas.

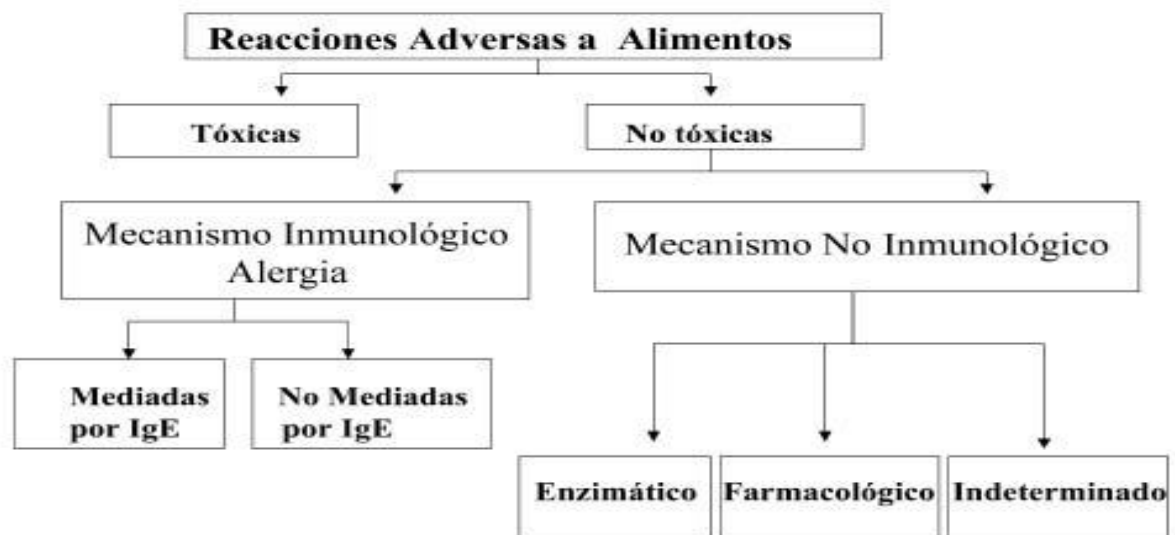
B.2.- Intolerancia a los alimentos o hipersensibilidad no alérgica: reacción a los alimentos no tóxica en la que no se demuestra un mecanismo patogénico inmunológico. El término intolerancia debe ser utilizado exclusivamente en estos cuadros. Estas reacciones se subdividen en:

B.2.a.- Intolerancia a los alimentos enzimática: las que resultan de un déficit enzimático (Ej.: déficit de disacaridasas, galactosemia, favismo, etcétera).

B.2.b.- Intolerancia a los alimentos farmacológica: por el efecto de agentes farmacológicos vehiculados por los alimentos, que dan lugar preferentemente a reacciones de urticaria, trastornos digestivos o neurológicos tipo cefalea. Entre estos agentes farmacológicos están las aminas vasoactivas presentes en los

alimentos (histamina, tiramina, feniletilamina serotonina, etcétera). La ingestión de grandes cantidades de alimentos que contengan estas aminas daría lugar a síntomas tóxicos, pero algunos individuos susceptibles pueden tener síntomas tras la ingestión de cantidades muy pequeñas de estas sustancias. (6.6)

Clasificación de las reacciones adversas a los alimentos de acuerdo a los mecanismos que las producen (EAACI).



Se denomina *alergia a proteínas de leche de vaca* a todos aquellos cuadros clínicos de mecanismo inmunológico comprobado. Se debe correlacionar de forma directa la ingesta con la clínica. La más frecuente es la alergia mediada por Ig E (hipersensibilidad inmediata), siendo además la más reconocible, ya que la clínica se produce rápidamente tras la ingesta. Pero existen otro tipo de reacciones alérgicas no mediadas por IgE, también llamadas de intolerancia, donde se incluyen todas las reacciones adversas a proteínas de leche de vaca en las que no se ha comprobado la existencia de IgE frente a proteínas de leche de vaca, mejorando al retirarlas de la dieta y reapareciendo tras la re-exposición.

Epidemiología.

Diversos estudios prospectivos europeos han estimado un rango de 1,9 a 4,9% APLV en lactantes menores de un año (3,4). La ocurrencia de la alergia alimentaria ha ido en aumento los últimos años, sobre todo en países industrializados y en los últimos años en vías de desarrollo, oscila entre 1% y a nivel mundial oscila entre 1.7 a 12%; en México se desconoce la incidencia sin embargo, ésta podría variar entre 5% y 7% (5). Una serie de estudios sugieren que la reacción a diferentes epítopes alergénicos podría ayudar a diferenciar a aquellos niños que pierden rápidamente su reactividad a la leche de vaca de aquellos que no(6,7). A pesar de presentar distintas prevalencias a nivel mundial (por diferencias culturales y geográficas) se estima que la prevalencia de alergias alimentarias es aproximadamente de un 6% en niños menores a 3 años. Luego de esta edad la prevalencia decrece ya que 70 – 80 % tienen resolución espontánea. En el caso de la APLV, la prevalencia aproximada es de un 3.5% (8).

Los pacientes suelen ser lactantes a los que se les han introducido en la dieta fórmulas adaptadas de leche, apareciendo múltiples manifestaciones, destacando especialmente las de naturaleza gastrointestinal (65%) y cutánea (34,4%). El riesgo de malnutrición es mayor cuando se presenta: diarrea con moco y sangre, así como la esteatorrea, el cólico aislado, el reflujo gastroesofágico y el insomnio (8).

La incidencia de reacciones adversas oscila entre el 0,5% y el 7,5% de la población durante el primer año de vida. En España citan una incidencia del 0,36%, aunque la mayoría de autores parecen coincidir en una incidencia comprendida entre el 2% y el 3%. En estudios efectuados la alergia a proteínas de leche de vaca corresponde a la cuarta parte de los niños afectados de alguna alergia alimentaria y ocupa el tercer lugar como causa de alergia alimentaria después del huevo y el pescado (2).

La incidencia de alergias en general es de 12% cuando no hay antecedentes de padres atópicos, y se incrementa hasta 20% si un padre es alérgico; a 32% si

hay un atópico sibilante; a 43% si son ambos padres, y puede llegar a 72% cuando ambos tienen idéntico tipo de enfermedades alérgicas (9).

Mecanismos inmunológicos.

El sistema inmunitario de las mucosas es la primera línea de defensa del organismo. Las membranas mucosas son la principal vía de entrada de microorganismos, alérgenos y carcinógenos. Este sistema protector está formado por la mayor colección de células inmunocompetentes del organismo. El tejido linfoide asociado al intestino es el lugar de inducción más importante del sistema inmunitario de las mucosas y, debido a su tamaño y características, también de la inmunidad adaptativa. Está formado por tejido linfoide organizado y especializado con rasgos anatómicos que les diferencia de otros tejidos linfoides secundarios.

Contiene órganos bien definidos, como las placas de Peyer que se asientan, preferentemente, en el intestino delgado y están recubiertas de un epitelio especializado (células M) para el transporte de antígenos desde la luz. También hay agregados celulares y células linfoides dispersas que se distribuyen en el epitelio y la lámina propia intestinal (donde predominan las células plasmáticas productoras de IgA). Los mecanismos no inmunológicos o barreras fisiológicas están constituidos por: producción de ácido gástrico basal, actividad proteolítica, peristálsis, secreción de moco, etc., que evitan la entrada del antígeno en el tracto gastrointestinal.

La barrera inmunológica del intestino está conformada principalmente por: la inmunoglobulina A (IgA), la inmunoglobulina M de secreción (IgM) y el GALT 7 el cual está compuesto por cuatro compartimentos linfoides distintos: 1) las placas de Peyer, el apéndice; 2) linfocitos y células plasmáticas de la lámina propia; 3) linfocitos intraepiteliales localizados entre las digitaciones de los enterocitos; y 4) nódulos linfáticos mesentéricos.

Los alimentos como alérgenos.

Varias veces al día consumimos una gran variedad de alimentos y sin embargo, solo un pequeño número de ellos ocasiona la mayoría de las reacciones de hipersensibilidad. Suelen darse una serie de características que hacen que determinados alimentos se comporten como alergénicos y otros no. Algunas de estas características más comunes se enumeran a continuación:

- 1.- Ser glicoproteínas de bajo peso molecular (entre 10 y 70 kDa) con punto isoeléctrico ácido, lo que favorece el paso por la membrana de la mucosa intestinal.
- 2.- Poseer estabilidad frente al calor, pH ácido y enzimas proteolíticas. Por ejemplo, los alimentos clásicamente alergénicos (leche, huevo, cacahuete, soya y mostaza) conservan sus fracciones alergénicas tras 1 hora de digestión.
- 3.- Suponer una porción mínima del alimento.
- 4.- Tener alta potencia biológica.
- 5.- Ser secuenciales (los conformacionales perderían su estructura terciaria por las transformaciones sufridas con el cocinado y digestión enzimática).

Una característica de los alimentos como alérgenos es que cuanto más distantes están las proteínas en la escala filogenética son más alergénicas para el ser humano. Así, la dosis necesaria para detectar sensibilización, varía entre 1×10^{-9} g/pescado, 250×10^{-6} para ovoalbúmina y 10×10^{-6} para leche. En los últimos años, sin embargo, se han descrito varios síndromes de alergia asociada entre especies distantes filogenéticamente, generalmente aeroalergenos y alimentos, habiéndose demostrado reactividad cruzada entre ellas. Estos antígenos se han denominado “panalergenos” y suelen ser proteínas conservadas por la evolución, debido a que desempeñan una función importante en las especies animales o vegetales correspondientes.

Inducción de tolerancia oral.

Las células epiteliales intestinales desempeñan el papel principal al actuar como células no profesionales presentadoras de antígeno. Estas células procesan el antígeno luminal y lo presentan por medio del MHC clase II a las células T, pero no hay segunda señal, lo cual lleva a la tolerancia. Las células dendríticas que residen en las placas de Peyer expresan IL-10 e IL-4, lo que favorece la tolerancia. Asimismo, las células T reguladoras (TH3), generadas en el tejido linfóide de la mucosa en respuesta a bajas dosis de antígenos, y la flora intestinal juegan un papel importante en la tolerancia oral.

Sensibilización.

Se observa en el tracto gastrointestinal después de la ingestión de alimentos (alergia tradicional o clase I), o después de la inhalación de un alérgeno que tiene reacción cruzada con un alimento específico (clase II). Los alérgenos alimentarios clase I son glicoproteínas solubles en agua, de 10 a 70 kD y estables al calor, a los ácidos y a las proteasas. Los de clase II son, en su mayor parte, proteínas derivadas de plantas muy lábiles al calor y difíciles de aislar.

Tras la entrada de los alimentos en el tracto gastrointestinal se producen 3 tipos de respuestas inmunes:

- 1- Tolerancia que es la respuesta normal.
- 2- Respuesta inmune local con producción de IgA.
- 3- Activación sistémica humoral y/o celular.

El proceso de transporte y presentación del antígeno a nivel digestivo no es del todo conocido en los humanos. Sabemos que existen unas células epiteliales denominadas células M (o células de Owens) con forma de U invertida y que no tienen borde en cepillo. Estas células M se encargan de transportar el contenido

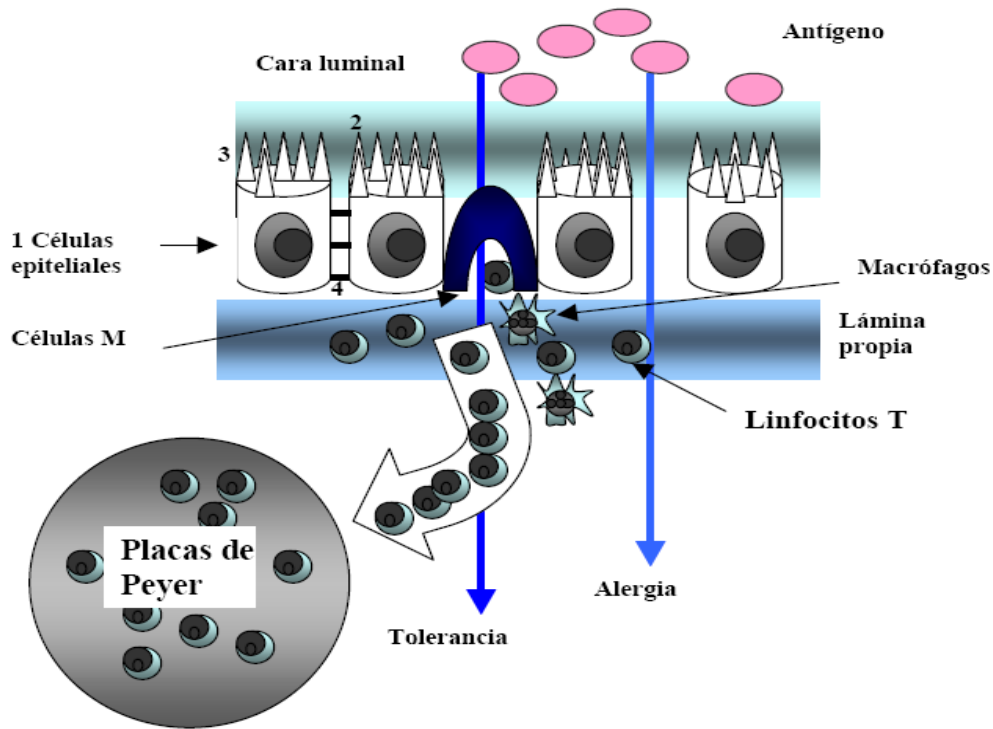
luminal a través del epitelio y tienen un bolsillo que contiene linfocitos y macrófagos que interactúan con las partículas transportadas.

Tras la exposición inicial al antígeno los linfocitos migran de las placas de Peyer a los tejidos mucosos (intestino, pulmón, mucosa nasal y tracto urogenital).

La exposición transmucosa con el antígeno da lugar a una respuesta IgE y riesgo de alergia. El recién nacido llega al mundo con un aparato digestivo inmaduro, que favorece el paso de antígenos en células mucosas intestinales. Se ha comprobado como la acidez basal está reducida el primer mes de vida y además los neonatos presentan niveles bajos de IgA secretora. En animales de experimentación se ha confirmado además que la permeabilidad intestinal es inversamente proporcional a la edad, de modo que a menos edad más permeabilidad. Sin embargo, incluso en una mucosa madura, hasta el 2% de los antígenos alimentarios se absorben y transportan de forma intacta.

La producción de IgE frente a los antígenos, depende de los niveles de IL-4 o IL-13 responsables del switch de fenotipo de linfocitos B a productores de IgE. Los linfocitos T de sangre periférica de pacientes atópicos producen grandes cantidades de IL4, mientras que los no atópicos producen interferón gamma (INF- γ). Las células presentadoras de antígeno producen IL-12, inducidas por el INF- γ , lo que lleva a los linfocitos Th0 a diferenciarse hacia Th1, provocando activación de macrófagos e hipersensibilidad retardada. Estas mismas células presentadoras de antígeno en presencia de IL10 promueven el paso de Th0 a Th2 responsables de respuestas alérgicas.

A nivel digestivo, parece existir una tercera vía, de modo que la tolerancia oral podría ser el resultado de un contacto prolongado con los antígenos, que estimula células Th3 que inhiben la producción de citocinas inflamatorias, promoviendo la producción de IgA.



Representación esquemática de la barrera digestiva y la producción de alergia y tolerancia a alimentos.

Reacciones mediadas por IgE:

Ocurren menos de 2 hrs posterior a la ingesta, las manifestaciones más frecuentes son cutáneas (urticaria, angioedema, eczema atópico) y gastrointestinal (vómito diarrea o cólico). La dermatitis atópica se observa en 10-15% de niños pequeños. Causado por piel seca y factores hereditarios, aproximadamente un tercio de los pacientes con dermatitis atópica moderada a severa que se presenta con eczema está ligado a alergias alimentarias. Los agentes más comunes son leche vaca, huevo y cacahuates. Las manifestaciones respiratorias como asma y rinitis son infrecuentes.

Reacciones mixtas:

Son usualmente tardías, ocurren horas o días después de la ingesta de leche. La enfermedad gastrointestinal eosinofílica incluye esofagitis eosinofílica, gastritis, gastroenteritis y colitis. Los síntomas son parecidos a los de reflujo gastroesofágico.

Reacciones no mediada por IgE

Enterocolitis inducida por alimentos, enteropatía y procolitis. Las enfermedades inducidas por alimentos son típicamente por proteínas de soya y leche de vaca.

Etiopatogenia.

La leche de vaca, como es el primer alimento no homólogo que recibe el bebé, es el primer antígeno alimentario con el que se entra en contacto y el primero que puede causar reacción adversa alimentaria. Contiene más de 40 proteínas, pudiendo actuar cualquiera como antígeno. Los alérgenos principales son la betalacto-globulina, caseínas, alfa-lactoalbúmina y seroalbúmina; la betalactoglobulina es una proteína que no existe en la especie humana y se encuentra en la leche materna en cantidades de microgramos debido a los lácteos ingeridos por la madre; estas mínimas cantidades son las causantes de que sea la proteína a la cual se encuentran mayor número de sensibilizaciones en el primer momento.

En la Alergia a la proteína de leche de vaca (APLV) tras la exposición al alérgeno el sujeto se sensibiliza y produce anticuerpos específicos de tipo IgE para algunas fracciones proteicas de la leche (caseína y betalactoglobulina entre otras). Después de una segunda exposición el antígeno se fija a las IgE y se desencadena una respuesta alérgica de diversa magnitud y con distintas manifestaciones. Además del mecanismo alérgico mediado por IgE existe

evidencia que sugiere que existen otros mecanismos menos definidos que explicarían la aparición de síntomas tardíamente tanto gastrointestinales como cutáneos (6). En estos pacientes los linfocitos estimulados dan lugar a la aparición del factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa) causante en parte de las lesiones intestinales, responsables del cuadro clínico más tórpido que en el caso de la alergia mediada por IgE.

En los niños que presentan estas reacciones se han descrito una serie de anomalías inmunológicas con mayor producción de células Th2, implicadas directamente en la síntesis de IgE, después de la activación de las CD4, en detrimento de la TH1, responsables de la inmunidad celular y general; por ello a mayor número de infecciones menor por producción de Th2 y descenso de la incidencia de los procesos alérgicos.

Podríamos elucubrar sobre la excesiva higiene alimentaria, o el uso frecuente de antibióticos, que induciría la disminución de las Th1 en beneficio de las Th2 y por consiguiente aumento de las reacciones alérgicas. Estas reacciones que aparecen más o menos tiempo tras la ingesta de leche pueden ser de tipo alergia o de tipo intolerancia (2).

Manifestaciones clínicas.

Frente a la sospecha de alergia a las proteínas de leche de vaca (APLV), una historia clínica completa y un examen físico acucioso son fundamentales para el diagnóstico. En la historia clínica son de importancia la edad de inicio, el tipo de síntomas y su frecuencia, tiempo entre la ingestión y el inicio de los síntomas, detalles del tipo de alimentación (leche materna o fórmula) y antecedentes de atopia personal y familiar⁶. Habitualmente los síntomas se pueden iniciar tras la primera toma de lactancia artificial o tras un corto periodo de lactancia artificial o mixta. Este corto intervalo entre el comienzo de la lactancia artificial y el comienzo de los síntomas hace que la edad de aparición esté en relación con la edad de comienzo de la lactancia artificial, con un máximo de incidencia entre los 3 y 4

meses de edad. En la mayoría de los casos la sintomatología se inicia en el primer año de la vida y es excepcional su inicio después de los 2 años de edad.

La lactancia materna exclusiva durante tres meses por lo menos reduce el riesgo de dermatitis atópica, al menos durante la infancia. Sin embargo, no es evidente una clara reducción del riesgo del asma, la rinitis alérgica, las pruebas cutáneas positivas para los alérgenos, o la alergia a los alimentos (10). No existen síntomas ni signos patognomónicos de APLV y el diagnóstico diferencial dependerá de los órganos afectados. La mayoría de las veces los síntomas ocurren luego de las primeras semanas de introducción de leche de vaca. Los órganos blanco son: aparato digestivo (50-60%), piel (50-60%) y tracto respiratorio (20-30%) pudiendo comprometer más de un órgano en un número considerable de casos¹⁰. La frecuencia de anafilaxia se estima entre 0,8 a 9%.

Además del órgano blanco, las manifestaciones clínicas dependerán del tipo de reacción inmunológica involucrada, pudiendo ser reacciones de tipo inmediato mediadas por IgE, mixtas o tardías mediadas por un mecanismo celular.

Las distintas conformaciones de los epítopes tienen un rol pronóstico en la evolución de la alergia. Mientras epítopes lineales se relacionan con alergias persistentes en el tiempo, los epítopes tridimensionales, se relacionan con alergias más limitadas (11). Por otro lado, el peso molecular y la distribución de los aminoácidos también se relacionan con la alergenicidad de una proteína, por lo que al hidrolizar las proteínas se consigue disminuir la capacidad de producir alergia de una proteína.

Parecería haber una predisposición genética, pero la expresión fenotípica depende de una compleja interacción entre los factores genéticos y ambientales. Dos de cada tres niños con APLV tienen antecedentes familiares de atopia, asociado más fuertemente al fenotipo materno (12).

La APLV cursa con reacciones inmediatas, con vómitos propulsivos, diarrea de inicio súbito, reacciones cutáneas, shock y tos, entre otras, debido a la degranulación de mastocitos y liberación de histamina y serotonina mediada por

anticuerpos IgE específicos dirigidos contra proteínas presentes en la leche de la vaca. La clínica aparece en menos de 60 minutos desde la toma y la gravedad de los cuadros de alergia a la leche es muy variable dependiendo del grado de sensibilización y de la cantidad ingerida. Lo más habitual son síntomas cutáneos, seguidos de digestivos o asociación de ambos y finalmente respiratorios y anafilaxia. La alergia no-IgE mediada cursa con sintomatología menos aguda, con un cuadro malabsortivo, anorexia, pérdida de peso, vómitos esporádicos, irritabilidad, etc (13).

La reacción inmediata más severa es la anafilaxia, se produce minutos hasta dos horas post exposición al **alérgeno**. Se caracteriza por compromiso súbito de piel y/o mucosas, con uno o más síntomas respiratorios (disnea, broncoespamo, estridor, hipoxemia), además síntomas cardiovasculares (hipotensión, síncope), síntomas gastrointestinales (vómitos, cólicos) y shock. Las reacciones dermatológicas inmediatas son: eritema, angioedema, urticaria, las cuales son las más frecuentes en la APLV con predominio de la dermatitis **atópica** y las gastrointestinales más en la intolerancia a las proteínas de leche de vaca.

Los síntomas respiratorios consisten en sibilancias recurrentes, estridor, tos, rinoconjuntivitis; asma rinitis alérgica; son excepcionales como síntomas aislados en la edad de lactante, aunque sí se encuentran acompañando a manifestaciones sistémicas.

Los niños con sospecha de haber presentado una manifestación inmediata deben ser derivados al inmunólogo. Los pacientes con reacciones tardías por proteína leche de vaca desarrollan síntomas desde horas a varios días después de la ingestión, siendo las manifestaciones más frecuentes gastrointestinales o dermatológicas. En este tipo de reacción la presentación clínica varía desde formas leves y moderadas a casos severos, lo que determinará el manejo sugerido en cada paciente. El enfrentamiento clínico y manejo dependerá de la forma de presentación (leve-moderada o severa) y del tipo de alimentación (leche materna o fórmula).

Sospecha de APLV en niños alimentados con leche materna exclusiva

Al evaluar a un lactante con sospecha APLV alimentado exclusivamente con leche materna se debe preguntar antecedentes de alergia familiar y realizar una historia y examen físico exhaustivo. Según los síntomas que presente el paciente definimos dos subgrupos:

a) Sospecha de APLV leve o moderada con uno o más de los siguientes síntomas

- Gastrointestinal: regurgitaciones frecuentes, vómitos, diarrea, rectorragia, constipación (con o sin eritema perianal).
- Piel: dermatitis atópica.
- Otras: irritabilidad, cólico abdominal (definido como dolor, quejido e irritabilidad por lo menos 3 horas al día, 3 días de la semana en un período mayor de 3 semanas).

En estos casos mantener lactancia materna con dieta de eliminación de proteínas lácteas a la madre, con suplemento de calcio (idealmente citrato de calcio, descartando el uso de gluconato de calcio), por dos semanas que se aumenta a cuatro en los casos de dermatitis atópica o colitis alérgica (deposiciones líquidas con mucus y/o sangre). Si el paciente mejora durante la dieta de eliminación, realizar contraprueba reintroduciendo los lácteos en la dieta materna durante una semana, si los síntomas no reaparecen considerar que no existe alergia a la proteína leche de vaca. Si los síntomas reaparecen al realizar la contraprueba los lácteos deben ser eliminados de la dieta materna mientras se esté amamantando. En el caso de destete utilizar una fórmula láctea altamente hidrolizada. La madre con dieta de eliminación prolongada debe recibir consejo nutricional. Iniciar sólidos cocidos a los 6 meses de edad, siendo cuidadosos de no aportar alérgenos a los que el lactante pueda tener alergia. Los sólidos deben ser libres de proteína láctea hasta los 12 meses de edad y al menos durante 6 meses después de realizado el diagnóstico. Si al realizar la contraprueba los síntomas

atribuibles a alergia no se presentan, indicar a la madre dieta normal y realizar seguimiento continuo por si reaparecen los síntomas. Por otro lado, si al someter a dieta de eliminación a una madre de un lactante con síntomas leves a moderados sugerentes de APLV el paciente no mejora, derivarlo al gastroenterólogo pediátrico.

b) Sospecha de APLV severa con uno o más de los siguientes síntomas

- Gastrointestinal: mal incremento ponderoestatural (por diarrea, regurgitaciones o vómitos), rechazo alimentario, rectorragia con baja en la hemoglobina y/o enteropatía perdedora de proteína.
- Piel: dermatitis atópica severa asociada a mal incremento ponderoestatural.

En estos casos se debe derivar al gastroenterólogo o dermatólogo pediátrico e iniciar dieta de eliminación a la madre con suplementación de calcio (figura 1).

Sospecha de APLV en niños alimentados con fórmula

Al igual que los niños alimentados al pecho se debe realizar una historia clínica y examen físico detallados con énfasis en los antecedentes de atopia familiar o personal. Además se podría considerar según disponibilidad estudio con test cutáneo específico para leche de vaca.

a) Sospecha de APLV leve o moderada con uno o más de los siguientes síntomas:

- Gastrointestinal: regurgitaciones frecuentes, vómitos, diarrea, rectorragia constipación (con o sin eritema perianal).
- Piel: dermatitis atópica.
- Respiratorio: Rinitis, tos crónica, sibilancias no asociadas a infecciones.

Si el lactante presenta alguna de estos síntomas se debe indicar fórmula altamente hidrolizada (con proteína de suero, caseína u otra) o una fórmula basada en aminoácidos. Si el paciente no mejora después de 2 a 4 semanas de dieta de eliminación derivar al especialista. Si se observe mejoría realizar contraprueba abierta con leche de vaca bajo observación médica. Si en la contraprueba no presenta síntomas de alergia reiniciar proteína láctea en la dieta y realizar seguimiento. Si el lactante alimentado con fórmula con síntomas leves a moderados no mejora y ha usado fórmula extensamente hidrolizada probar dieta de eliminación con fórmula basada en aminoácidos. Al realizar el diagnóstico de APLV mantener la dieta de eliminación hasta los 12 meses o al menos 6 meses después de realizado el diagnóstico.

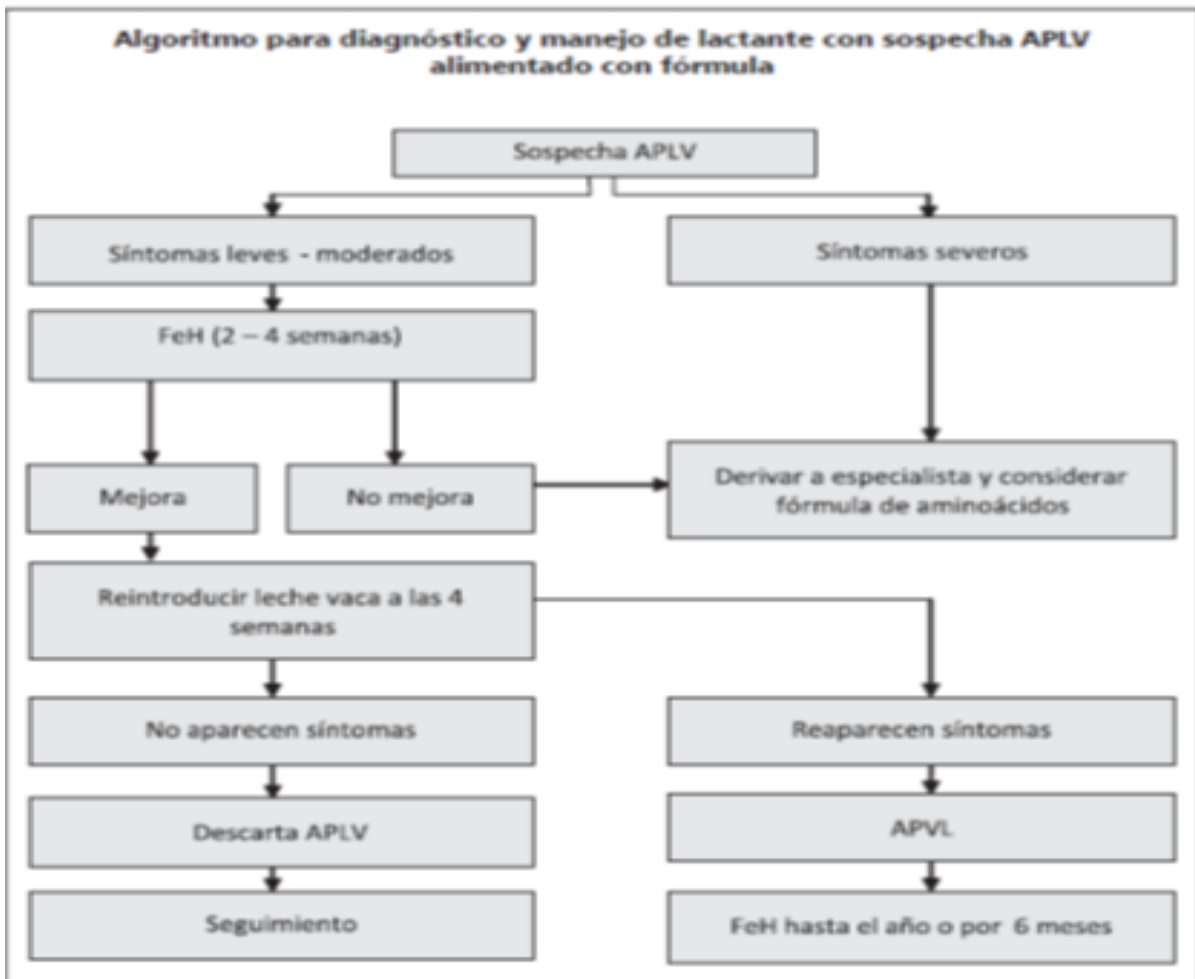
b) Sospecha de APLV severa con uno o más de los siguientes síntomas

- Gastrointestinal: mal incremento ponderal (por diarrea, regurgitaciones o vómitos), rechazo alimentario, anemia ferropriva secundaria a sangrado digestivo macro o microscópico, enteropatía perdedora de proteína (hipoalbuminemia) y enteropatía o colitis alérgica severa confirmadas por endoscopia e histología.
- Piel: dermatitis atópica severa con hipoalbuminemia, anemia y mal incremento ponderal.
- Respiratorio: edema laríngeo agudo u obstrucción bronquial.
- Shock anafiláctico.

En estos casos severos derivar al especialista e iniciar dieta de eliminación con fórmula basada en aminoácidos. Los test de provocación en estos pacientes deben realizarse bajo estricta observación médica (figura 2). Por otra parte, el uso de leches de otros mamíferos como: vaca no modificada, oveja, cabra, búfalo, caballo o leche no modificada de soya o arroz no se recomienda para niños menores de un año, ya que no cubren los requerimientos nutritivos y existe el riesgo de reacciones alérgicas cruzadas(14,15). Se han reportado reacciones

adversas a soya en una 10-35% de los lactantes menores de un año con APLV (16).

La colitis y proctitis produce hemorragia y mucosidad en las deposiciones con pérdida de sangre habitualmente mínima, en un lactante que se ve en general sano. En la colonoscopia habitualmente se observan áreas edema y erosión, y en la biopsia se revela infiltrado eosinofílico y ocasionalmente hiperplasia linfonodular. La enteropatía alérgica se caracteriza por diarrea y vómitos. En casos extremos la enteropatía perdedora de proteínas produce edema, distensión abdominal y anemia. El diagnóstico se realiza con los hallazgos a la endoscopia y biopsia, y con la respuesta a la eliminación del alérgeno y reintroducción. La biopsia revela injuria en las microvellosidades con incremento en la longitud de las criptas, linfocitos intraepiteliales y eosinófilos.



La enterocolitis se presenta con síntomas similares a los observados en la enteropatía pero de mayor severidad, incluso pudiendo llegar a presentar deshidratación en períodos de mayor consumo de las proteínas implicadas. Ayudan al diagnóstico la búsqueda de elementos de inflamación gastrointestinal como sangre y eosinófilos en deposiciones, y la leucocitosis de predominio polimorfonuclear al hemograma. La biopsia de colon revela abscesos en las criptas e infiltrado inflamatorio difuso con células plasmáticas. La biopsia de intestino delgado revela edema, inflamación aguda y leve injuria de las vellosidades (17).

Se estima que en el 16 al 42% de los lactantes con reflujo gastroesofágico éste puede ser atribuido a APLV. En estos niños suele haber también síntomas de esofagitis, malabsorción, diarrea y dermatitis atópica. (18).

Diagnóstico.

Se basa en la historia clínica y el examen físico, pero podemos apoyarnos en los siguientes estudios:

1. La historia clínica debe investigar varios puntos importantes: *a)* el tipo de leche implicada en la reacción y la cantidad ingerida; *b)* el tiempo transcurrido entre la ingestión y el inicio de los síntomas; *c)* si la re ingestión de la leche produjo síntomas similares; *d)* factores concomitantes al inicio de los síntomas (por ejemplo: ejercicio); y *e)* el tiempo transcurrido desde la última reacción.
2. Diario de la dieta: debe ser complemento de la historia clínica. Está constituido por un registro cronológico de los alimentos ingeridos durante un periodo determinado y los síntomas que presentó el paciente. Ocasionalmente sugiere relación entre la ingestión de la leche y el inicio de los síntomas, además ha mostrado ser útil en padecimientos crónicos como la gastroenteritis alérgica eosinofílica.

3. Examen físico: la exploración clínica debe enfocarse en la piel, en el sistema gastrointestinal y respiratorio, y detectar características atópicas, hallazgos más comunes en las reacciones influidas por IgE. Es importante valorar el estado nutricional del niño.

Corroborar diagnóstico.

Depende de la severidad de las manifestaciones clínicas, el tiempo de evolución y los factores de riesgo asociados. Actualmente, las pruebas de reto doble ciego y controladas con placebo (DBPCFC) con una sensibilidad y especificidad de más de 95%, son el estándar de oro para el diagnóstico; sin embargo, no permiten establecer el tipo de reacción alérgica asociada, son costosas, dependientes de tiempo, se recomiendan en todos los casos; (19) por lo anterior, el uso de la prueba de supresión del alérgeno y la respuesta clínica favorable a ésta es suficiente para confirmar el diagnóstico, sin exponer al paciente a un factor de riesgo, como es la prueba de reto (20). Cuando el lactante se alimenta exclusivamente al pecho, con exclusión completa de leche y derivados a la madre y no se observa respuesta clínica favorable después de un tiempo prudente, estaría indicado la suspensión del seno materno y la administración de una fórmula hidrolizada extensa y/o una dieta elemental, como ya se explicó anteriormente.

Métodos diagnósticos complementarios

Estos métodos se pueden dividir según la reacción de hipersensibilidad involucrada como: mediados por anticuerpos específicos IgE y no mediados por anticuerpos.

- **Pruebas mediadas por IgE.** Gran parte de las reacciones asociadas con alergia alimentaria son mediadas por anticuerpos específicos IgE; éstas sirven para identificar o excluir el agente responsable.
- **Pruebas cutáneas.** Son la aplicación práctica de las reacciones de hipersensibilidad tipo I y tipo IV de Gell y Coombs. Consisten en introducir en la

epidermis y en la dermis una cantidad mínima de alérgeno y extractos glicerinados (generalmente a una concentración 1:10 o 1:20); los resultados predictivos negativos son mucho más altos que la exactitud predictiva positiva y son de aplicación segura, sin embargo, hay pacientes que pueden reaccionar cuando se coloca en la piel o al inhalarlo. Se ha reportado una sensibilidad de 69% y una especificidad de 91% con un diámetro cutáneo mayor a 3 mm (21). Dentro de estas pruebas se encuentra la prueba de escarificación (*Skin Prick Test*, SPT, por sus siglas en inglés) o, que es la más utilizada y posee un valor predictivo positivo mayor a 95%, pero desafortunadamente el valor predictivo negativo es menor a 50%. En lactantes menores de dos años de edad, las pruebas cutáneas a la leche, huevo o cacahuate, con una roncha de más de 8 mm ha reportado 95% de reactividad; sirven para excluir reacciones de anticuerpos específicos (21).

Estas pruebas se leen a los 15 minutos de ser aplicadas, en las que hay que observar la tríada de Lewis: pápula, eritema y prurito. El resultado se expresa en milímetros y sirve para el diagnóstico etiológico de asma, rinitis y alergia a alimentos. Los resultados negativos en menores de 12 meses están determinados por inmadurez inmunológica en la piel y por el hecho de que la mayor parte de las reacciones son mediadas sin respuesta IgE. Los estudios indican que no provee un incremento significativo en la sensibilidad o en los valores predictivos cuando se comparan con la DBPCFC, y se han reportado algunos eventos letales ante la aplicación de esta prueba.

- **RAST (radio allergosorbent tests).** Es la medida más útil *in vitro*, usada para el diagnóstico de hipersensibilidad inmediata frente a alérgenos de alimentos (IgE específica); se introdujo por primera vez en 1974. Estas pruebas de ensayo *in vitro* son similares a ELISA e identifica anticuerpos específicos contra las proteínas de la leche de vaca: alfa lactoalbúmina,

betalactoglobulina y caseína (alfa s1, alfa s2 y beta), con valores de corte estandarizados mayores a 2.5 KUA/L, con una especificidad entre 88% y 90%, con una sensibilidad de 58%, y con valores predictivos positivos entre 90% y 95%, dependiendo del método utilizado (22). A diferencia de las pruebas cutáneas,

éstas pueden ser utilizadas, incluso, cuando el paciente está tomando antihistamínicos, y no depende del hecho de presentar un área cutánea libre para la aplicación de la misma. Al igual que las pruebas

cutáneas, es altamente específica para descartar la participación de anticuerpos específicos IgE.

- **Pruebas no mediadas por IgE.** Se pueden dividir en métodos invasivos (endoscopia y toma de biopsias) y no invasivos (prueba de parche atópico, pruebas de función celular, precipitinas, pruebas de permeabilidad intestinal, eosinófilos y FNT-alfa).

Patología.

Se debe hacer un diagnóstico histológico mediante panendoscopía alta y rectosigmoidoscopia con toma de biopsias, siendo el método con mayor sensibilidad y especificidad. Para la confirmación de esta patología se debe evidenciar la presencia de eosinófilos: más de 60 en seis campos de alto poder, y/o más de 15 a 20 por campo, y más de 25% del infiltrado inflamatorio; asimismo, puede encontrarse la presencia de eosinófilos intraepiteliales y abscesos eosinofílicos en criptas en el intestino delgado. En el colon, los hallazgos endoscópicos incluyen: eritema focal, mucosa friable e hiperplasia folicular linfoide en 75% de los pacientes, también se han presentado hallazgos histológicos de infiltrados locales de eosinófilos en todos los compartimentos (23).

- **Prueba de parche atópico (Atopy Patch Test).** Es una prueba cutánea diseñada para detectar reacciones de hipersensibilidad retardada tipo IV; la lectura se realiza a las 48 y 72 horas. Se utiliza para el diagnóstico de dermatitis atópica, alergia a la leche de vaca en niños y otros alérgenos; se refiere una sensibilidad de 76% y una especificidad del 93-95%, con un valor predictivo positivo de 88% (24). En la actualidad, es el estudio que ha reportado mayor especificidad para el diagnóstico, misma que aumenta cuando se realiza en conjunto con pruebas mediadas por IgE, con un menor riesgo de reacciones anafilácticas (22). El principio del test de parche cutáneo es el siguiente: se pone en contacto con la piel

una cantidad determinada de alérgeno y se mantiene un dispositivo durante 48 horas. La lectura se hace 72 horas después de la colocación y se compara con un testigo sin alérgeno. El test es positivo cuando la piel aparece más roja y más inflamada a nivel del alérgeno.

- **Precipitinas y anticuerpos aglutinantes.** Su medición es determinada por anticuerpos IgG, no indican necesariamente sensibilización y pueden estar ausentes en pacientes con hipersensibilidad primaria.

- **Pruebas de función celular.** Han cobrado importancia relevante en las manifestaciones gastrointestinales tardías. Éstas incluyen: prueba *in vitro* de transformación y estimulación de linfoblastos, así como de inhibición de migración de leucocitos. Se ha relacionado con el estado de activación de pacientes con APLV persistente, con aumento de IL-4 e IL-3, en pacientes tolerantes con IL-10 e IFN γ y expresión de CD25 (25).

- **Pruebas de permeabilidad intestinal.** Son métodos diseñados para una apropiada evaluación de la integridad del epitelio intestinal. En los niños con alergia a la proteína de la leche de vaca con una dieta normal, el cociente lactulosa/manitol (L/M) está aumentado en relación con las anormalidades intestinales de la mucosa, el cual puede variar de inflamación leve a varios grados de atrofia de las vellosidades. Estas pruebas han probado ser más sensibles que las biopsias en la detección de anormalidades patológicas mínimas de la mucosa. Se realizan de la siguiente manera: previo a cualquier biopsia intestinal y posterior a la administración de dietas de eliminación, para monitorizar la restauración a los valores normales y durante las pruebas de provocación, régimen de exclusión, detección de anormalidades de la permeabilidad intestinal y posterior al daño a la mucosa provocado por la ingestión de alimentos ofensivos.

- **Eosinófilos, alfa 1-antitripsina y TNF-alfa.** Una prueba de reto positiva a la proteína de la leche de vaca en lactantes con dermatitis atópica se ha asociado con aumento de TNF-alfa y proteína catiónica eosinofílica, además de alfa-1 antitripsina en heces. Una elevada

concentración de proteína eosinofílica catiónica en las heces se asoció con reacciones inmunológicas mediadas por IgE, mientras que la liberación de TNF-alfa se ha asociado con reacciones de tipo tardío (26).

Se realizó un estudio en Madrid, España en el Hospital de infantil universitario de La paz, en donde se utilizó el siguiente esquema para saber cuál es la incidencia verdadera de la alergia a las proteínas de leche de vaca mostrando una incidencia de 1.9% a 2.6%, mostrando predominio en zonas industrializadas (27).

Tratamiento.

El tratamiento incluye la alimentación con leche materna y supresión completa de lácteos y derivados en la dieta de la madre. La betalactoglobulina de la leche de vaca puede ser detectada en la leche materna en 95% de madres lactando. Sin embargo, la sensibilización ante las proteínas de los alimentos ha sido reportada durante la lactancia exclusiva mediante un mecanismo poco claro; se han identificado pequeñas cantidades de otras proteínas en la leche materna, las cuales pueden ser responsables de esta sensibilización; además, se ha visto que las proteínas inhaladas de los alimentos y la contaminación de las manos podrían jugar un papel importante (20).

La alergenicidad es la habilidad del alérgeno de inducir una reacción alérgica; las proteínas de los alimentos o glicoproteínas usualmente tienen un peso molecular entre 10 y 60 kDa, y ellas tienden a ser relativamente resistentes a la desnaturalización por el calor o por degradación de proteasas gastrointestinales.

Existen dos tipos de tratamiento a los que son sometidas las proteínas de la leche de vaca, con el fin de reducir su alergenicidad: tratamiento térmico e hidrólisis enzimática o por combinación de hidrólisis.

- **Tratamiento térmico:** no reduce la alergenicidad, pero sí se eleva más la temperatura (a 121° C durante 20 minutos); destruye la alergenicidad de muchas proteínas del suero, como la betalactoglobulina y algunas inmunoglobulinas. Sin

embargo, la alfa lacto-albúmina se renaturaliza con el enfriamiento, además, este tratamiento no afecta a la caseína (20). Un ejemplo es la pasteurización a 75° C por 15 segundos.

- **Reducción por hidrólisis enzimática:** Se hace por medio de enzimas proteolíticas, tales como la tripsina, quimotripsina y pepsina, mismas que convierten a los polipéptidos a pesos moleculares inferiores a 1500 kDa, los cuales son poco inmunogénicos. Los productos de estos procesos se clasifican, de acuerdo con el grado de hidrólisis de proteínas, en extensos o parciales.^{64,65} Hay que recordar que las fórmulas de hidrolizados extensos de proteínas del suero su peso molecular es inferior a 1500 kDa en 85% a 94%, mientras que los hidrolizados parciales de proteínas tienen menos de 50% de proteínas inferiores a 1500 kDa, por esta razón estas últimas tienen un riesgo elevado de fracaso en el tratamiento, de ahí que no estén indicadas en el manejo de esta patología (28). Cerca de 90% de los niños tolera estas fórmulas especiales. Los síntomas como cólicos severos podrían mejorar hasta la primera o segunda semana de ser utilizadas. Se ha descrito que algunas fórmulas con péptidos residuales podrían provocar reacciones adversas (29). Las dietas elementales o en forma de aminoácidos libres, son las que tienen el estándar ideal desde el punto de vista de no alergenicidad, y se indican en aquellos pacientes que no han tenido una respuesta adecuada al manejo con fórmulas semielementales (30).

Medidas preventivas

Se han identificado marcadores de alto riesgo, incluyendo niveles elevados de IgE en cordón umbilical y sérico, e historia de atopia familiar (31). Los niveles de IgA en el calostro y en la leche humana madura pueden prevenir el ingreso de antígeno a la superficie intestinal de niños alimentados al pecho materno, los niveles bajos de IgA en leche materna puede conducir a una exclusión defectuosa de antígenos alimentarios y predisponer el desarrollo de alergias alimentarias. De ahí el excelente factor protector de la alimentación exclusiva al pecho materno.

La ablactación en estos pacientes no se debe iniciar antes de los seis meses de vida; las frutas cítricas, la leche y derivados deberán incluirse en la dieta a partir de la edad de 18 meses; el huevo al año; y los pescados o mariscos después de los 36 meses (32). La fórmula de soya no debe ser utilizada debido a que se ha encontrado que 70% de los pacientes con alergia a la proteína de leche de vaca tienen reacción cruzada con ésta, de ahí que exista un riesgo elevado de fracaso (33). En todos los consensos internacionales, la soya sólo está indicada en niños mayores de seis meses, con IgE elevada con síntomas respiratorios, y en ausencia de sintomatología digestiva. Cabe recordar que más de 90% de los pacientes tienen sin tomatología digestiva durante el primer mes de vida, por lo cual la soya está prácticamente prohibida en el manejo de la APLV (33).

Pronóstico.

En la mayoría de los pacientes con alergia a la proteína de la leche el pronóstico es excelente, sobre todo cuando el diagnóstico y el tratamiento son oportunos. La hipersensibilidad a los derivados de la leche de vaca en niños es frecuentemente resuelta en los primeros años de vida; en la mayor parte de los casos el problema es transitorio y aproximadamente 80% de los casos toleran las proteínas de la leche después de 12 meses de manejo; mientras que 20% las toleran hasta los 15 y 36 meses.

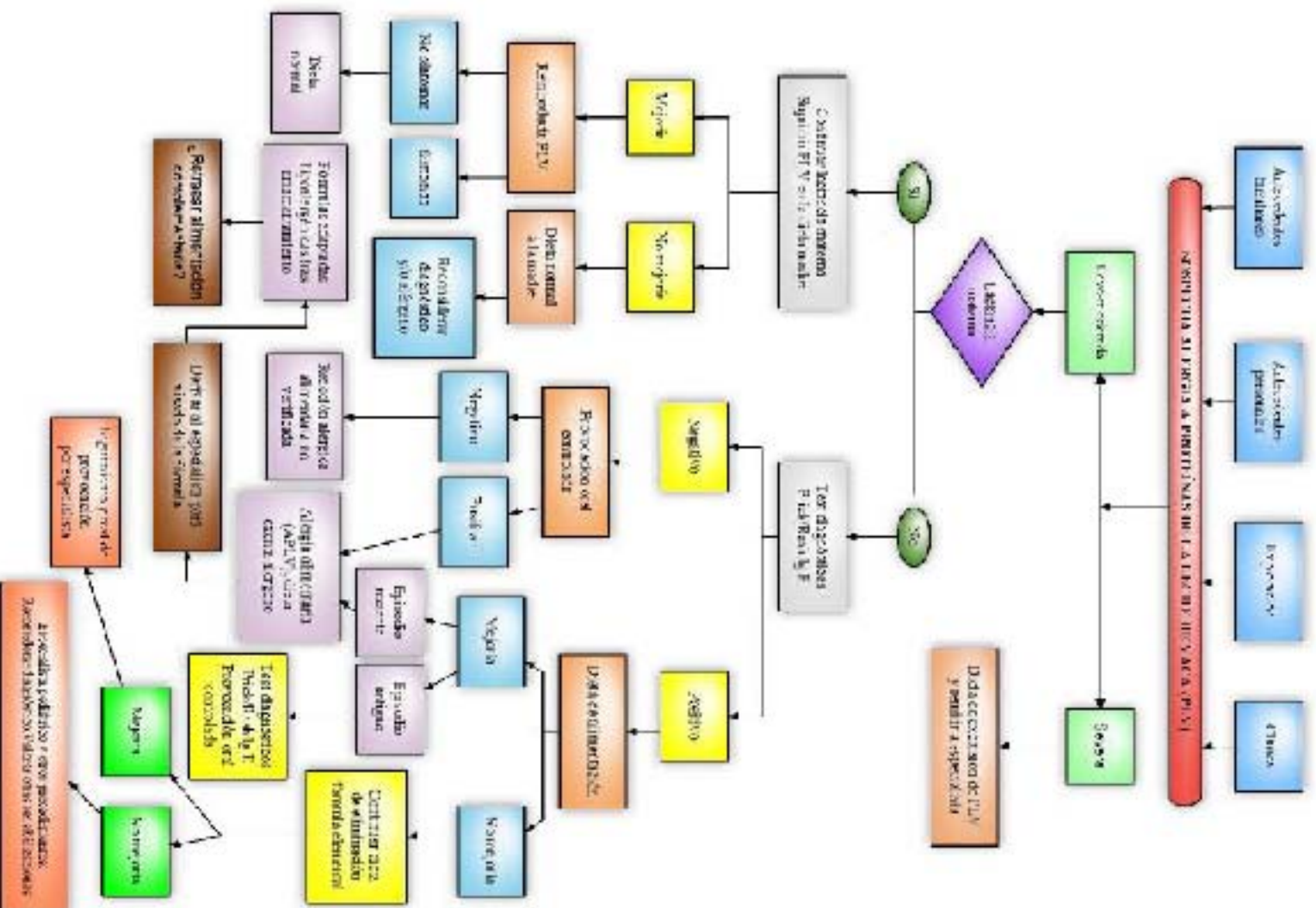


Figura 2. Algoritmo diagnóstico terapéutico

3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Las reacciones alérgicas a los alimentos se han incrementado en los últimos 20 años, convirtiéndose en un problema de salud pública; en la práctica clínica la prevalencia de la alergia a la proteína de lechad de vaca (APLV) varía del 3.9 al 18% en la última década, siendo los niños el grupo más afectado, principalmente en el primer año de vida, siendo las más frecuente en los lactantes y niños menores de 3 años.

Este tipo de alergia alimentaría tiene una amplia variedad de síndromes clínicos, debido a la respuesta inmunológica a las proteínas de la leche de vaca que presenta, las cuales pueden ser relacionadas a reacciones mediadas por inmunoglobulina E (IgE) o por mecanismos no dependientes de IgE. El concepto de alergia a las proteínas de leche de vaca no incluye otras reacciones adversas a la leche como es la intolerancia a la lactosa, no relacionada con un mecanismo inmunológico.

Las manifestaciones clínicas pueden relacionarse con síntomas respiratorios, cutáneos gastrointestinales y sistémicos, ocasionando desde manifestaciones leves hasta choque anafiláctico. La alergia a las proteínas de leche de vaca persiste solo en una minoría de los pacientes pediátricos, en el 80% presenta resolución entre el primer y el 20% las toleran hasta los 15 a 36 meses de vida. La alergia a las proteínas de leche de vaca es un problema común en la práctica pediátrica, el cual es bien sabido genera comorbilidades además de que estas pueden repercutir de manera significativa en el crecimiento y desarrollo de los niños.

Actualmente en la literatura esta descrito este tipo de comorbilidades entre las que destacan las alteraciones gastrointestinales, que como es bien sabido pueden llegar a desarrollarse enteropatías graves con presencia de sangrado de tubo digestivo.

Las manifestaciones del tracto gastrointestinal por sí solo puede ser diagnosticada en todos los grupos de edad. Las manifestaciones gastrointestinales de la APLV son inespecíficos. En los bebés, la historia y el examen físico pueden

no distinguir entre la enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE) y APLV. En un pequeño grupo de niños mayores, ALPV puede presentar con síntomas de ERGE (16-42%) sino también con dispepsia o abdominal dolor, y por lo tanto pueden ser fácilmente confundidos con trastornos funcionales gastrointestinales o intolerancia a la lactosa. Por lo tanto, el reto queda por hacer un diagnóstico correcto y reducir al mínimo la carga de paciente y su familia.

El propósito de este estudio es analizar el examen coprológico en pacientes con diagnóstico establecido de alergia a las proteínas de leche de vaca para así ver los hallazgos en este se reflejan o si son significativos en la presencia de algún padecimiento secundario al padecimiento de base del paciente, como es desnutrición, enteropatías, síndrome anémico, entre otros.

Como hemos mencionado es un problema grave que aumenta su incidencia en la población pediátrica principalmente en los menores de un año de edad, además de que cada vez más es el consumo de leches altamente hidrolizadas en los niños y el gasto de las madres es mayor, y de manera indirecta tiene repercusión en la dinámica familiar, así como también en el estado de salud del paciente ya que será más propenso a enfermarse de manera recurrente.

4.- JUSTIFICACIÓN.

La alergia a las proteínas de leche de vaca es uno de los principales motivos de consulta en el tercer nivel de atención, como otros padecimientos de origen alérgico su prevalencia ha incrementado en los últimos años, sin embargo la detección y el diagnóstico del trastorno es comúnmente tardía, en primer y segundo nivel; lo anterior se refleja en el deterioro de la salud de los pacientes basado en la persistencia de los síntomas y la afectación nutricional, implica también un desgaste económico para los familiares basados en cambios innecesarios en fórmulas y consultas con diferentes facultativos ante la ausencia de sospecha diagnóstica.

La alergia a la proteína de leche de vaca es un padecimiento que mediante la detección oportuna basada en una valoración clínica adecuada puede ser tratada

por el médico de primer contacto ya que es una enfermedad temporal y la mayoría de los niños pueden retomar el consumo de leche después de uno a cuatro años de la supresión de la proteína de leche de vaca, por lo que él establecer un tratamiento oportuno permitirá al paciente tener remisión de los síntomas y evitar complicaciones.

Se han hecho y difundido varios protocolos para estandarizar a facilitar el diagnóstico oportuno de la alergia a las proteínas de leche de vaca por su elevada prevalencia exponencial. En la práctica clínica es frecuente toparse que la mayoría presenta alteraciones gastrointestinales por este padecimiento, siendo esta su primera manifestación de sospecha, por tanto es importante también evaluar el examen coprológico como una herramienta complementaria para el correcto diagnóstico y seguimiento para disminuir las complicaciones asociadas a esta patología, como es síndrome anémico, desnutrición, diarrea crónica, etcétera; entre otros, para así dar tratamiento integral de manera temprana y ver la frecuencia real de estas comorbilidades.

5.-HIPÓTESIS.

Es útil el examen coprológico como instrumento diagnóstico en lactantes y pre-escolares con alergia a las proteínas de la leche.

- Los lactantes y pre-escolares con alergia a las proteínas de la leche de vaca presentan alteraciones significativas en el coprológico.
- Los lactantes y pre-escolares con alergia a las proteínas de la leche de vaca no presentan alteraciones significativas en el coprológico.

6.- OBJETIVOS.

CONOCER LAS ALTERACIONES EN EL COPROLÓGICO ASOCIADAS A LA ALERGIA A LAS PROTEÍNAS DE LECHE DE VACA.

- Conocer la alteración en el crecimiento (peso y talla) en alergia a las proteínas de la leche.

- Conocer la anemia que se presenta a los pacientes con alergia de las proteínas de la leche.
- Conocer las enfermedades asociadas con la alergia a las proteínas de la leche de vaca.

7.- DISEÑO METODOLÓGICO.

En el periodo de marzo a julio del 2013, de los lactantes y pre-escolares con diagnóstico establecido de alergia a las proteínas de leche de vaca de la consulta externa del servicio de pediatría en el Hospital General de México, que contaran con biometría hemática completa, examen coprológico se les aplicó un cuestionario previo consentimiento informado, (se anexa hojas de recolección de datos y consentimiento informado).

El estudio que se llevó a cabo fue de tipo observacional transversal, en el cual se tomaron en cuenta variables cuantitativas y cualitativas. Variables cualitativas: datos de coprológico así como antecedentes heredofamiliares e atopia. Variables cuantitativas: sexo, edad, peso, talla, datos de biometría hemática.

8. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS Y ANEXOS.

- Hoja de recolección de datos en la siguiente página.
- Ver archivo aparte incluido carpeta de tesis para visualizar anexos que corresponde a tablas y graficas no especificadas en los resultados.

EVALUACIÓN DEL COPROLÓGICO EN LACTANTES Y PRE-ESCOLARES CON ALERGIA A LAS
PROTEÍNAS DE LA LECHE DE LA CONSULTA EXTERNA DE ALERGIA DEL SERVICIO DE PEDIATRÍA EN
EL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

FICHA DE IDENTIFICACIÓN.		Fecha:	
Nombre:	Expediente:	Sexo:	Edad:
Lugar de residencia:	Teléfono:	Peso:	Talla:

Diagnósticos agregados.	sí	no
Rinitis alérgica.		
Dermatitis atópica		
Infecciones vías respiratorias altas		
Atopia no especificada.		
Infección en vías urinarias.		
Otra enfermedad (especifique _____).		

Antecedentes heredofamiliares de atopia.	s i	n o	Especifique cual
Padre			
Madre			
Hermanos			
Abuelos			
Tíos			

BIOMETRÍA HEMÁTICA COMPLETA.	
Leucocitos	
Neutrófilos.	
Linfocitos.	
Monocitos.	
Eosinófilos.	
Bandas.	
Basófilos.	
Hemoglobina.	
Hematocrito.	
VCM	
HCM	
Plaquetas.	

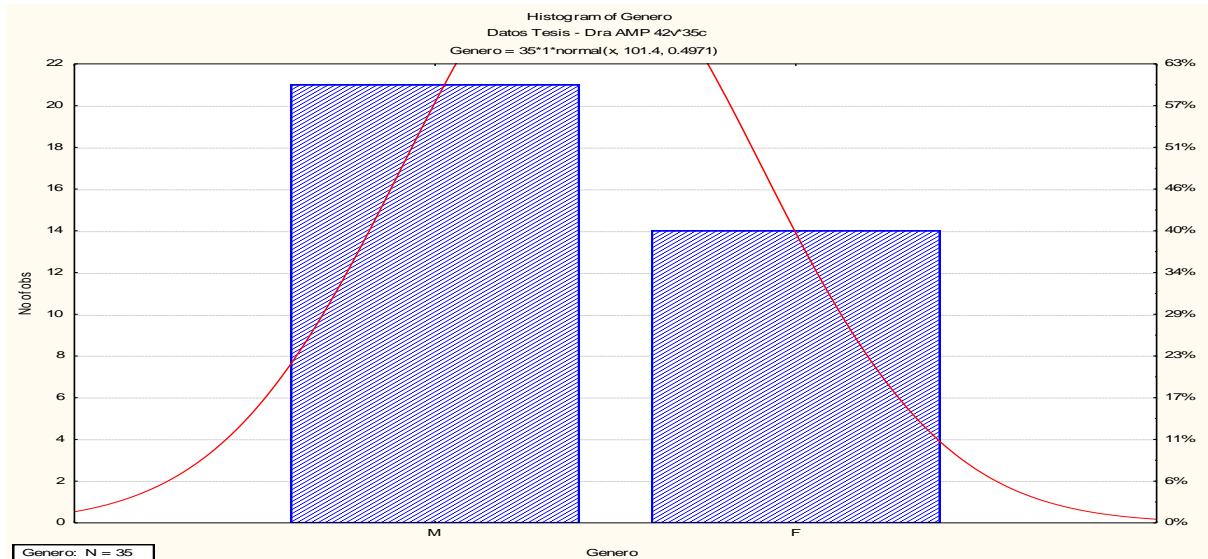
EXAMEN COPROLÓGICO

<u>Examen físico.</u>	Parámetros normales.	
Color:	Café ocre.	
Olor:	Característico.	
Consistencia:	Blanda.	
Aspecto:	Cilíndrica.	
<u>Observación Microscópica.</u>		
<u>Fibras musculares.</u>		
Bien digeridas:	Ausente.	
Mal digeridas:	Ausente.	
Fibras vegetales.	Escasos.	
Ac grasos:	Escasos.	
Jabones:	Ausentes.	
<u>Almidón.</u>		
Bien digerido:	Ausentes.	
Mal digerido:	Ausentes.	
Mosaico feculento:	Ausentes.	
Grasas:	Ausentes.	
Levaduras:	Escasa.	
Parásitos microscópicos:	Ausentes.	
<u>Producto de irritación de la mucosa.</u>		
Moco:	Ausente.	
Eritrocitos:	Ausente.	

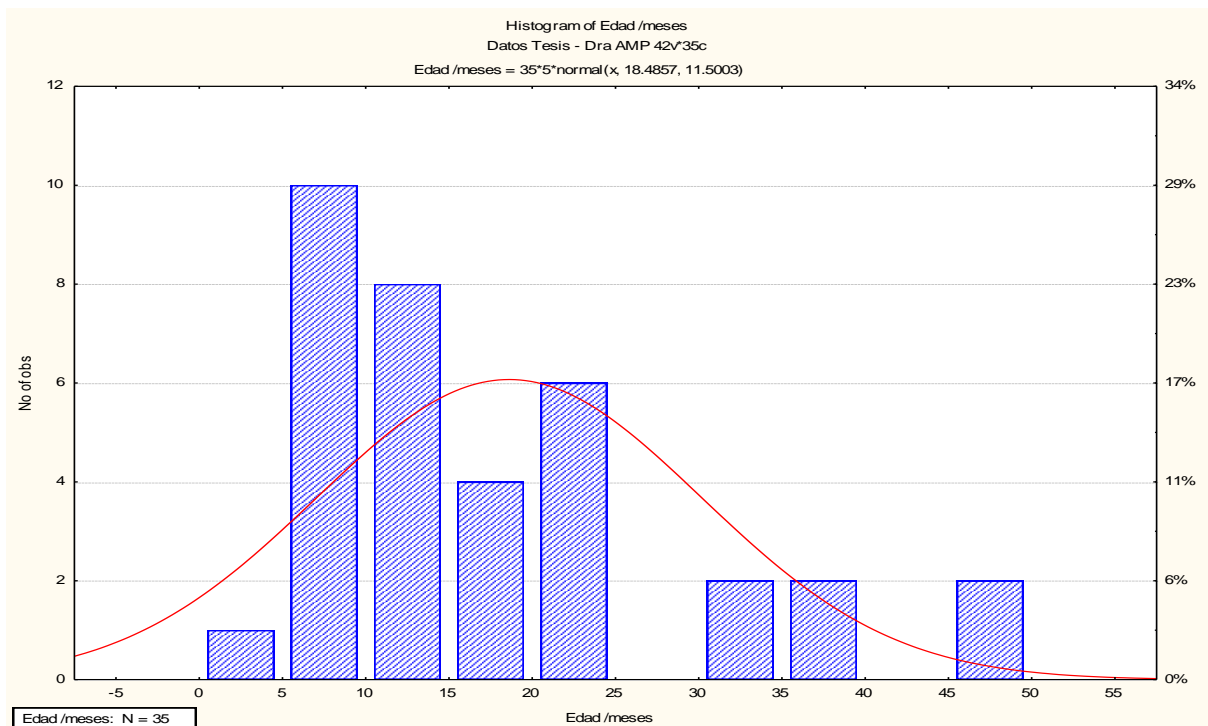
<u>Leucocitos.</u>		
Polimorfonucleares:		
Mononucleares:		
Células epiteliales:	0-3	
<u>Cristales.</u>		
Oxalato de calcio:	0-1.	
Hematoidina:	Ausente.	
Fosfatos:	Ausentes.	
Charcot_Leyden:	Ausentes.	
Cistina:	Ausentes.	
Ph:	6-5-7.5	
Azúcares reductores:	Negativo.	
Sangre oculta:	Negativo.	
Grasas neutras:	De 3-5 gotas, >60 patológico.	
<u>Determinación de tripsina.</u>		
Por material radiológico.	>+	
Equivalencia: ausentes (0), escasos (1.4), moderados (5-9), abundantes (>10), por campo microscópico.		

9.- RESULTADOS.

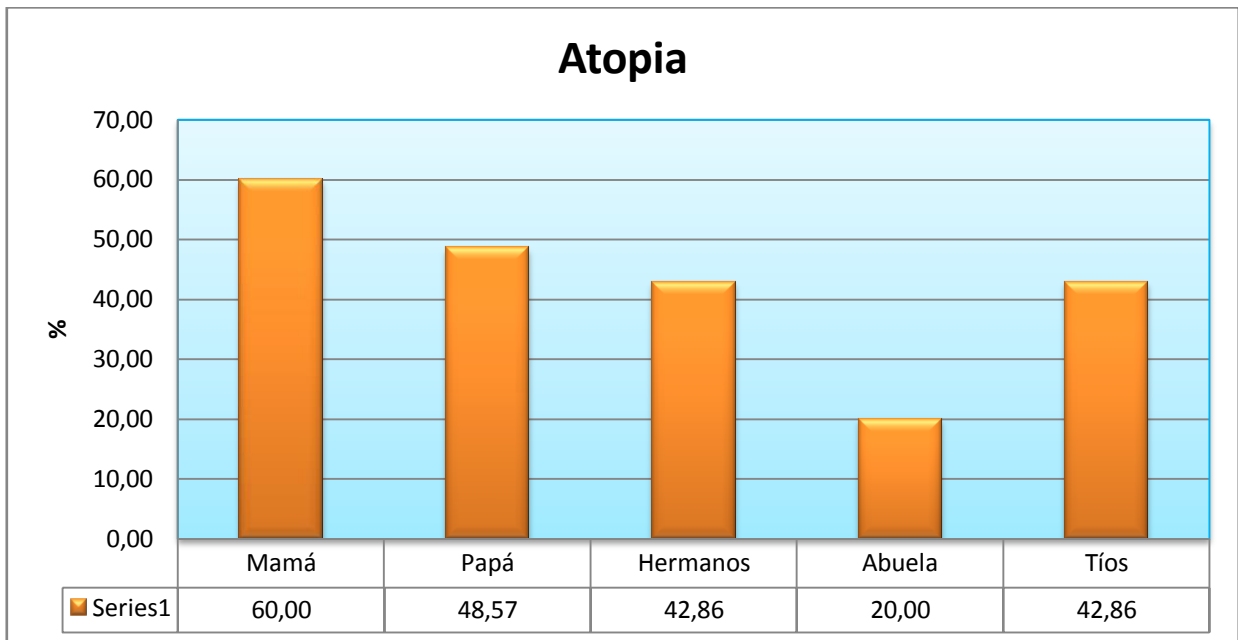
En este estudio se reclutaron a 35 pacientes, de los cuales 21 (60%) fueron del sexo masculino y 14 (40%) del femenino.



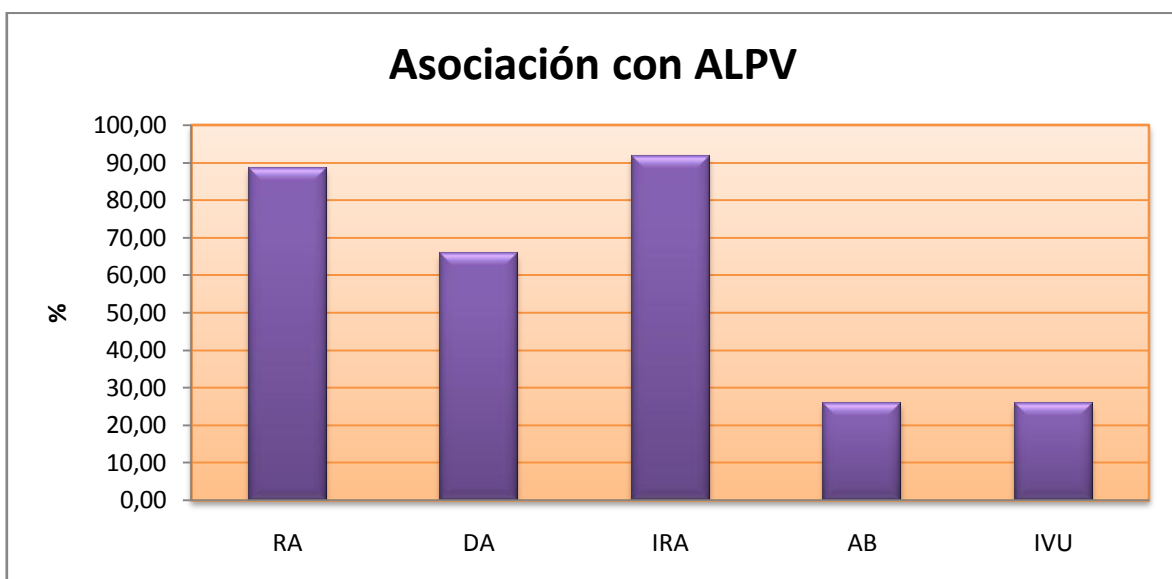
De los 35 pacientes 19 (54.2%) eran menores de 15 meses de edad y 24 (68.5%) menores de 25 meses, con mayor incidencia entre los 5 a 15 meses (10, 28.5%) y de 20 a 25 meses (6, 22.8%).



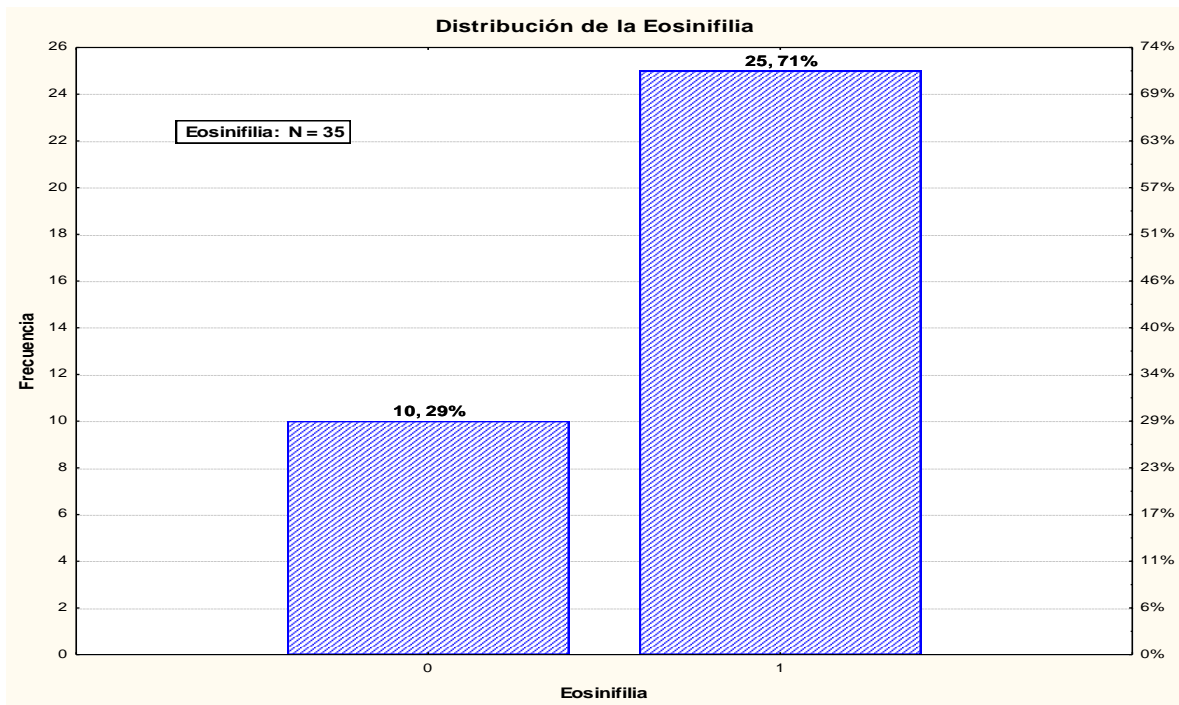
Los antecedentes heredofamiliares de atopia predominaron los de origen materno encontrándose asociado en un 60%, 21 pacientes.



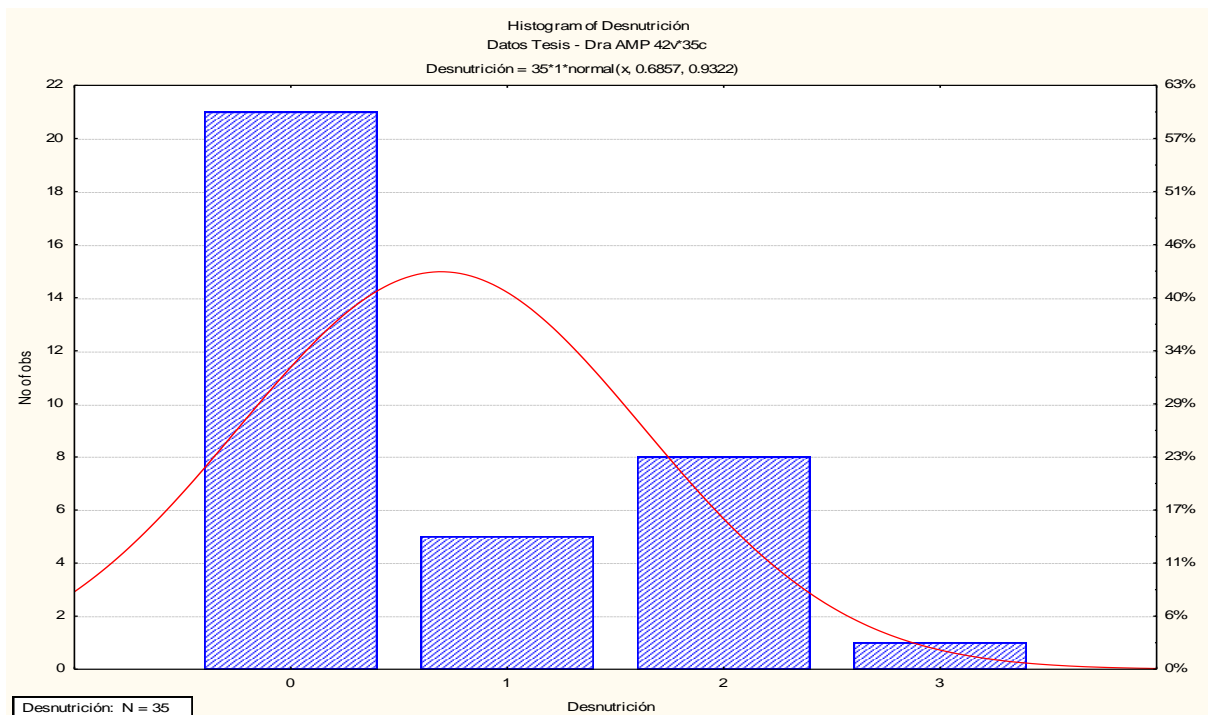
Las enfermedades asociadas más frecuentes a alergia a las proteínas de leche de vaca fueron infección en vías respiratorias altas con 32 pacientes (91.4%) y rinitis alérgica con 31 (88.7%), en tercer lugar dermatitis atópica con 23 (65.7%).



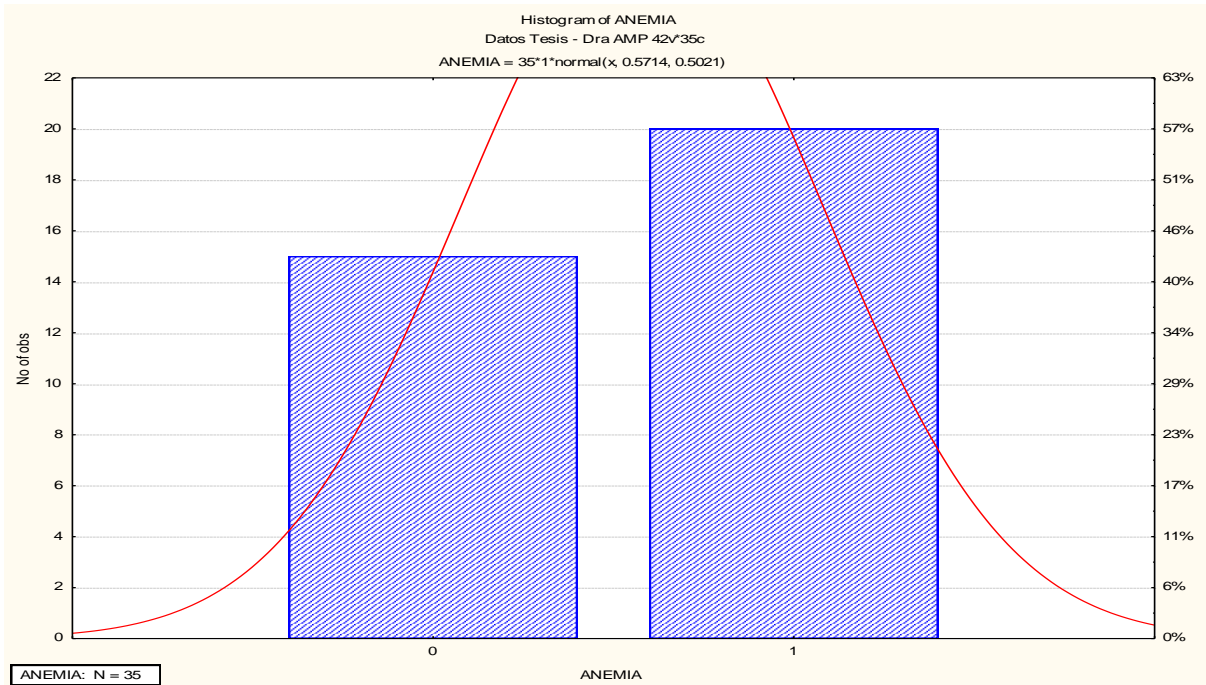
Se presentó eosinofilia en 25 pacientes representando el 71% de los 35 pacientes en total.



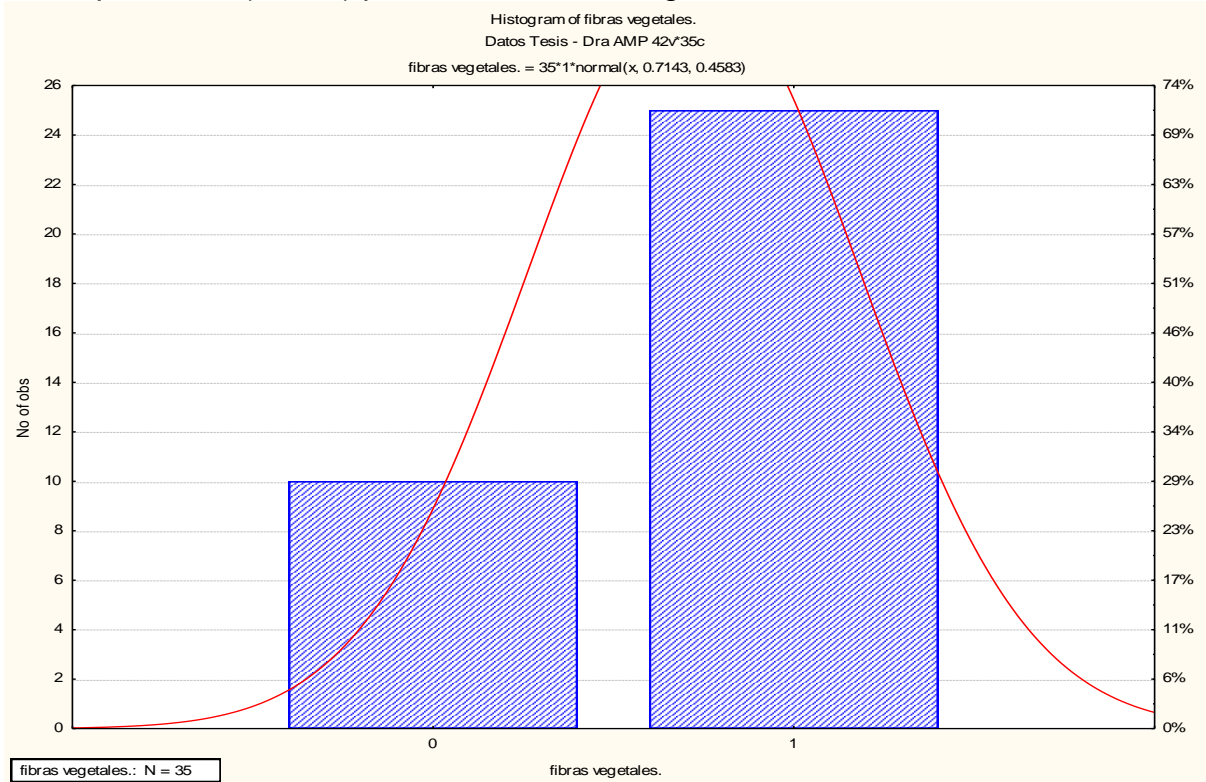
De un total de 35 pacientes el estado nutricional fue de 21 (60 %) sanos, desnutrición grado 1 con 5 (14.2%), desnutrición grado 2 con 8 (22.8%) y desnutrición grado 3 con 1 (2.8%).



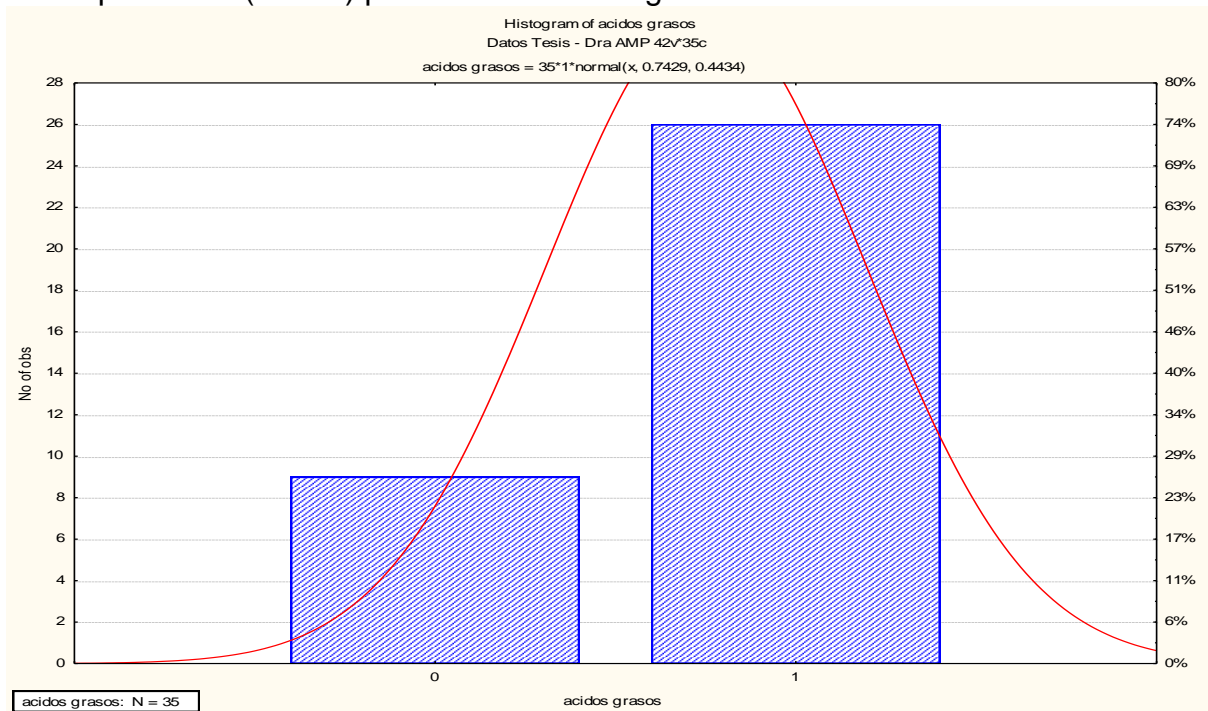
De un total de 35 pacientes se presentó anemia en 20 (57. 1%).



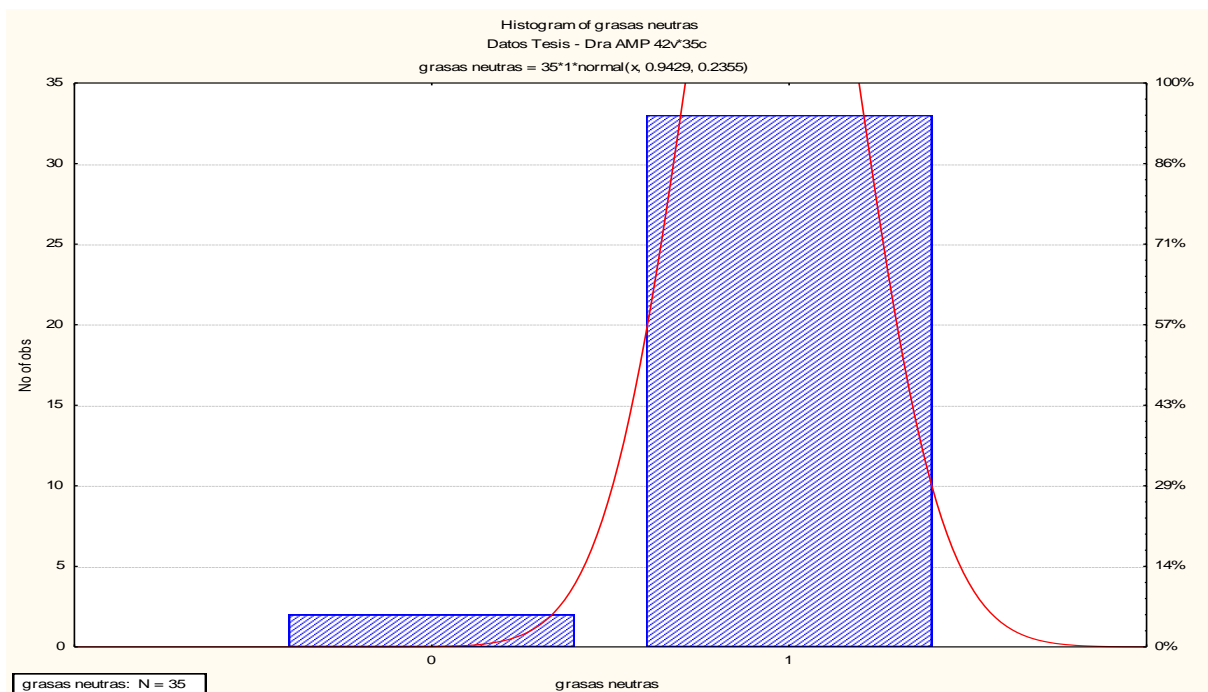
Los resultados más significativos en el examen coprológico fueron los siguientes: En 25 pacientes (25.4%) presentaron fibras vegetales.



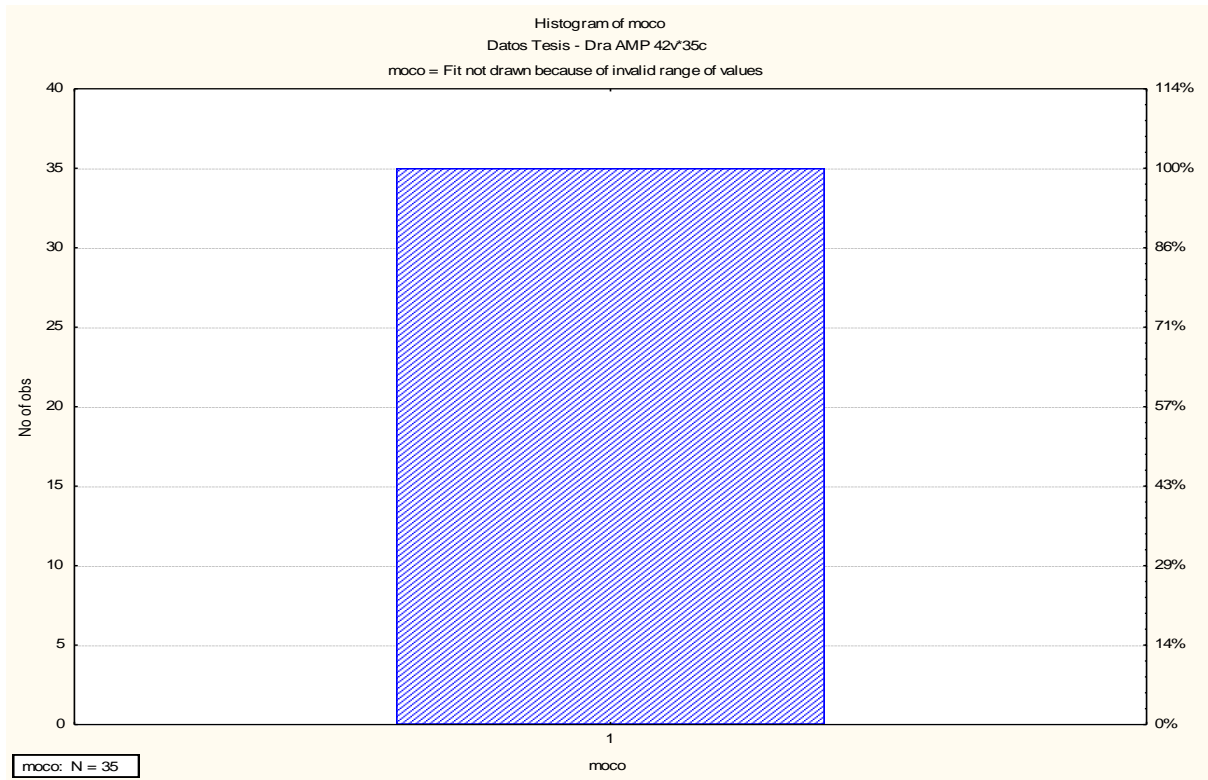
En 26 pacientes (74.2%) presentaron ácidos grasos.



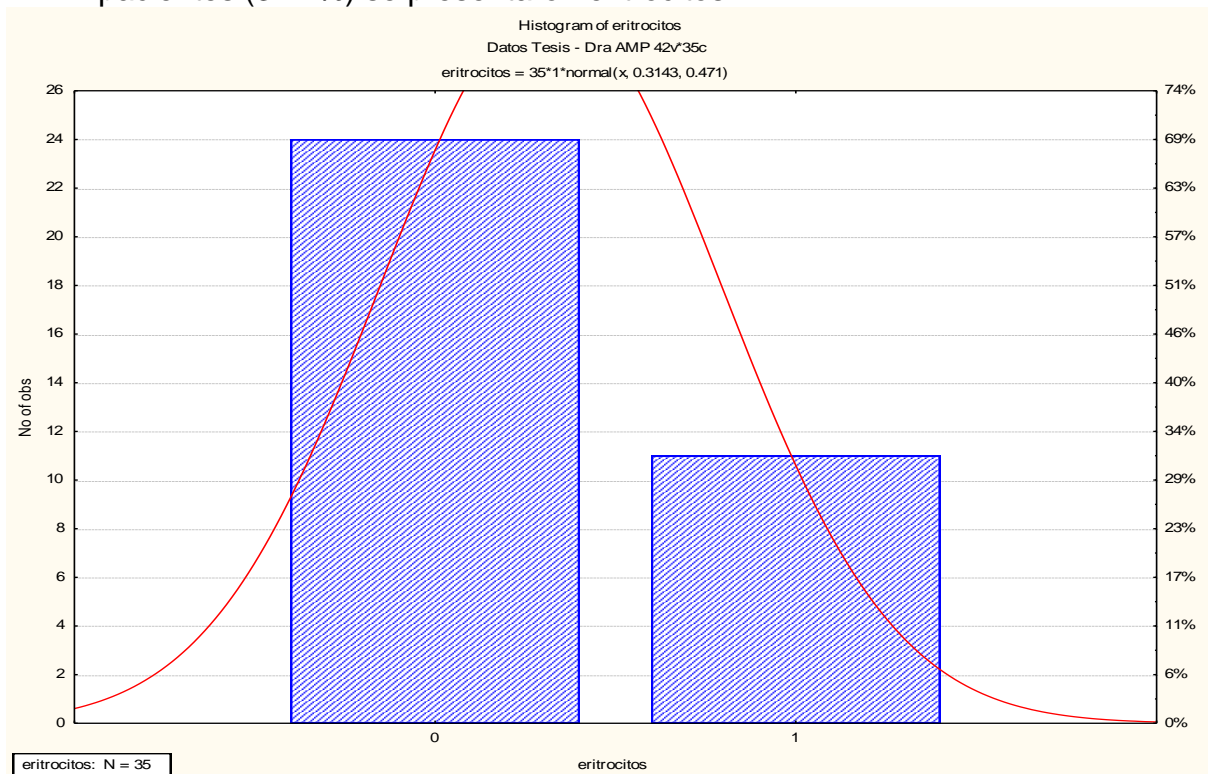
En 31 pacientes (88.5%) se presentaron grasas neutras.



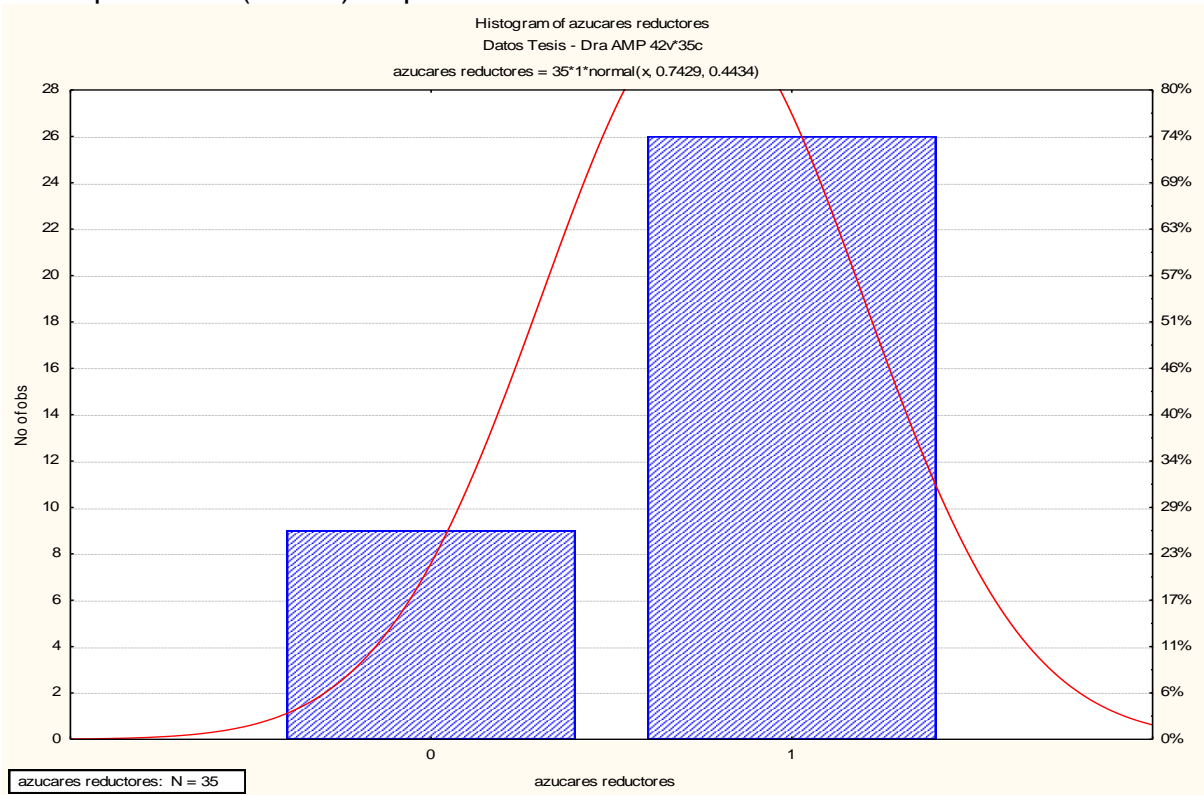
En 35 pacientes (100%) se presentó moco.



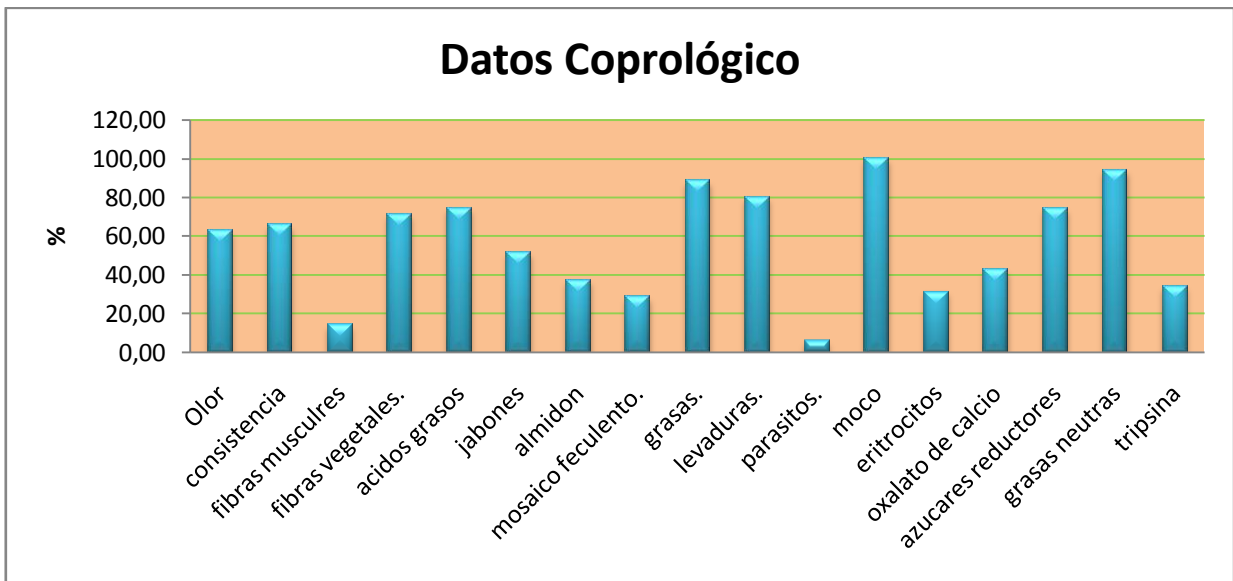
En 11 pacientes (31.4%) se presentaron eritrocitos.



En 26 pacientes (74.2%) se presentaron azúcares reductores.



Datos completos del examen coprológico.



10.- DISCUSIÓN.

El mayor reclutamiento de pacientes fueron del género masculino (60%) como lo descrito en la literatura mundial. Considerando la afección de la alergia a las proteínas de leche de vaca, la mayor es a nivel del aparato digestivo por lo consiguiente las manifestaciones más importantes son en este, lo que conlleva a alteraciones a nivel nutricional y con esto a la desnutrición del paciente, condicionando complicaciones al mismo.

En nuestro estudio se reportan 14 pacientes que corresponden al 40% con desnutrición lo cual es un número mayor al reportado a nivel mundial, esto se podría explicar debido a la cultura y al estrato económico en el que se encuentran nuestros pacientes y estos son factores de riesgo para la desnutrición en sí mismos.

No existe en la literatura instrumento para valorar daño directo del aparato digestivo, a través del examen coprológico puede ser un recurso para valorar el daño.

10.- CONCLUSIONES.

- a) En este estudio los hallazgos más sobresalientes en el coprológico fueron la presencia de moco en (100%), seguido de los ácidos grasos (74.2%), azúcares reductores (74.2%) y la presencia de fibras musculares. Estos datos son manifestaciones del daño del epitelio intestinal; podemos concluir que el coprológico es un estudio de gran utilidad de fácil obtención, así como de bajo costo que se debería de considerar como instrumento de diagnóstico y seguimiento para valorar el daño a la mucosa intestinal.
- b) Se debe de considerar el antecedente de atopia de la madre como valor predictivo para el desarrollo a la alergia de las proteínas de la leche.

- c) La desnutrición encontrada fue del 40% el cual es un porcentaje elevado que indica se debe tener presente, y esta puede ser consecuencia del diagnóstico tardío en este tipo de pacientes.
- d) La anemia se presentó en 57.1% de la muestra lo cual coincide con los hallazgos a nivel del coprológico por presencia de eritrocitos, aunado a la poca ingesta de alimentos o eliminación por parte de los padres, lo cual sería de interés para realizar más estudios de estos factores.

11.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Shekelle P, Maglione M, Riedl M. Food Allergy: Evidence Report <http://www.rand.org/health/centers/epc/>. Accessed April 8, 2010.
2. Laura Moreno García U.G.C. *Pediatría. Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada*. Artículo de revisión. *Bol. SPAO 2010; 4 (2)*.
3. Miguel E. Isabel, Aranciblas Ma. Eugenia. Alergia a proteína de leche de vaca en el menor de un año. *Revista chilena de pediatría*. Vol. 83, número 1 2012:78-82.
4. Kvenshagen B, Halvorsen R, Jacobsen M: Adverse reactions to milk in infants. *Acta Paediatr* 2008; 97: 196-200.
5. Roberto Cervantes Bustamante, María Patricia Sánchez Pérez, et al. Actualidades en alergia a la proteína de leche de vaca. *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría* Vol. XXI Núm. 82 2007; 52-53.
6. Cervantes Bustamante Roberto, Sánchez Pérez Patricia, et al. Actualidades en alergia a la proteína de leche de vaca. *Revista de enfermedades infecciosas en pediatría*. Vol XXI, Num 82, octubre 2008; 51-57.
- 6.6 De la Hoz Caballer. Alergia a los alimentos. VI Foro de pediatría de atención primaria de Extremadura.
7. Cervantes Bustamante Roberto, Sánchez Pérez Patricia, et al. Actualidades en alergia a la proteína de leche de vaca. *Revista de enfermedades infecciosas en pediatría*. Vol XXI, Num 82, octubre 2008; 51-57.
8. Jennifer J. Schneider Chafen et al. Diagnosing and Managing Common Food Allergies. A Systematic Review *JAMA*, May 12, 2010 Vol 303, No. 18.
9. Salvatore S, Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux and cow milk allergy: is there a link? *Pediatrics* 2009; 110; 972-84.
10. Michael S. Kramer. Lactancia materna y alergia: la evidencia. *Ann Nutr Metab* 2011; 59 (suppl 1):20-26.

11. Verdugo Fernanda, Rojas Marianela, Soto Ruiz Marcela et, al. Alergia a la proteína de leche de vaca Revista de pediatría electrónica; 2011 Vol 8, número 3, 17-19.
12. *Alergia a la proteína de la leche de vaca.* Arch Argent Pediatr2009;107 (5):459-470.
13. Plaza Martín AM. Alergia a proteínas de leche de vaca. Disponible en: <http://www.aeped.es/protocolos/alergia/5.pdf>.
14. Ramón Torno Carnicer, Javier Martín de Carpi. Alergia e intolerancia a la proteína de la leche de vaca. Protocolos.
15. *Spuergin P, Walter M, Schiltz E, Deichmann K, Forster J, Mueller H: Allergenicity of a-caseins from cow, sheep, and goat. Allergy 1997; 52: 293-8.*
16. *Klemola T, Vanto T, Juntunen-Backman K, Kalimo K, Korpela R, Varjonen E: Allergy to soy formula and to extensively hydrolyzed whey formula in infants with cow's milk allergy: a prospective, randomized study with a follow-up to the age of 2 years. J Pediatr 2002;140: 219-24.*
17. Verdugo Fernanda, Rojas Marianela, et al. Alergia a la proteína de leche de vaca. Rev. Ped. Elec. [en línea] 2011, Vol 8, N° 3.
18. Scott H. Sicherer. Clinical Aspects of Gastrointestinal Food Allergy in **Childhood. DOI: 10.1542/peds.111.6.S2.1609. Pediatrics 2003;111;1609-1616.**
19. Cervantes Bustamante Roberto, Sánchez Pérez Patricia, et al. Actualidades en alergia a la proteína de leche de vaca. Revista de enfermedades infecciosas en pediatría. Vol XXI, Num 82, octubre 2008; 51-57.
20. Cervantes Bustamante Roberto, Sánchez Pérez Patricia, et al. Actualidades en alergia a la proteína de leche de vaca. Revista de enfermedades infecciosas en pediatría. Vol XXI, Num 82, octubre 2008; 51-57.
21. Castaño de la Mota, Velasco Herrero B., et al. asociación entre alergia e intolerancia a proteínas de leche de vaca y enterocolitis hemorrágica en el

- primer año de vida. Voletín de la sociedad de pediatría de Austrias. Vol 51, No. 217, 2011.
22. García-Ara C, Boyano Martínez M.T, et al. Incidencia de alergia a proteínas de leche de vaca en primer año de vida y su repercusión en el consumo de hidrolizados. *An pediatría* 2008;58(2):100-5.
 23. Turunen S, Tuomo JK, Jorma K. Lymphoid nodular hyperplasia and cow's milk **hypersensitivity in children with chronic constipation. J Pediatr 2004;145:606-11.**
 24. Boissieu D, Waguet JC, Dupont C. The atopy patch tests for **detection of cow's milk allergy with digestive symptoms. J Pediatr 2003;142:203-5.**
 25. Hoffman K, Ho D, Sampson H. Evaluation of the usefulness of **lymphocyte proliferation assays in the diagnosis of allergy to cow's milk. J Allergy Clin Immunol 1997;99(3):360-6.**
 26. Shreffler, W. Evaluation of basophil activation in food allergy: present and future applications. *Curr Op Allergy Clin Immunol* 2006;6(3):226-233.
 27. García Ara, Boyano Martínez Maria, et al. Incidencia de alergia a proteínas de leche de vaca en el primer año de vida y su repercusión en el consumo de hidrolizados. *An Pediatr* 2008;58(2):100-5
 28. Lee YH, Food- processing approaches to altering allergenic potential of milk-based formula. *J Pediatric* 1992;121:S47-50.
 29. Saylor JD, Bahna SL. Anaphylaxis to casein hydrolyzate formula. *J Pediatr* **1991;118:71-4.**
 30. Ramírez Mayans JA, García Campos M. Fórmulas a base de proteínas hidrolizadas en: *Manual de Fórmulas Lácteas, sustitutos y complementos nutricionales usados en pediatría*. 3a edición. 2007. p. 1-94.
 31. Cervantes Bustamante Roberto, Sánchez Pérez Patricia, et al. Actualidades en alergia a la proteína de leche de vaca. *Revista de enfermedades infecciosas en pediatría*. Vol XXI, Num 82, octubre 2008; 51-57.
 32. Cervantes Bustamante Roberto, Sánchez Pérez Patricia, et al. Actualidades en alergia a la proteína de leche de vaca. *Revista de*

enfermedades infecciosas en pediatría. Vol XXI, Num 82, octubre 2008; 51-57.

33. Zeiger RS, Sampson HA, et al. Soy Allergy in infants and children with IgE-associated cow's milk allergy. J Pediatr 1999;134:614-22.

Frequency table: Genero (Datos Tesis - Dra AMP)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
M	21	21	60.00000	60.0000
F	14	35	40.00000	100.0000
Missing	0	35	0.00000	100.0000

Frequency table: Edad /meses (Datos Tesis - Dra AMP)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
4	1	1	2.85714	2.8571
6	2	3	5.71429	8.5714
7	1	4	2.85714	11.4286
8	3	7	8.57143	20.0000
9	2	9	5.71429	25.7143
10	2	11	5.71429	31.4286
11	2	13	5.71429	37.1429
13	1	14	2.85714	40.0000
14	3	17	8.57143	48.5714
15	2	19	5.71429	54.2857
18	1	20	2.85714	57.1429
20	3	23	8.57143	65.7143
22	1	24	2.85714	68.5714
24	4	28	11.42857	80.0000

Frequency table: Talla/cms (Datos Tesis - Dra AMP)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
56	1	1	2.85714	2.8571
59	1	2	2.85714	5.7143
61	2	4	5.71429	11.4286
62	2	6	5.71429	17.1429
63	1	7	2.85714	20.0000
65	2	9	5.71429	25.7143
67	1	10	2.85714	28.5714
68	5	15	14.28571	42.8571
71	2	17	5.71429	48.5714
72	1	18	2.85714	51.4286
74	4	22	11.42857	62.8571
78	1	23	2.85714	65.7143
80	2	25	5.71429	71.4286
82	1	26	2.85714	74.2857

Frequency table: Peso/kg (Datos Tesis - Dra AMP)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
5	1	1	2.857143	2.8571
5.4000000000	1	2	2.857143	5.7143
5.8000000000	1	3	2.857143	8.5714
6	1	4	2.857143	11.4286
6.2000000000	1	5	2.857143	14.2857
7	1	6	2.857143	17.1429
7.4000000000	1	7	2.857143	20.0000
7.5000000000	1	8	2.857143	22.8571
8	2	10	5.714286	28.5714
8.3000000000	1	11	2.857143	31.4286
8.5000000000	3	14	8.571429	40.0000
8.6000000000	1	15	2.857143	42.8571
8.8000000000	1	16	2.857143	45.7143
9	1	17	2.857143	48.5714

Frequency table: Desnutrición (Datos Tesis - Dra AMP)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
0	21	21	60.00000	60.0000
1	5	26	14.28571	74.2857
2	8	34	22.85714	97.1429
3	1	35	2.85714	100.0000
Missing	0	35	0.00000	100.0000

Frequency table: RA (Datos Tesis - Dra AMP)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
0	4	4	11.42857	11.4286
1	31	35	88.57143	100.0000
Missing	0	35	0.00000	100.0000

Frequency table: DA (Datos Tesis - Dra AMP)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
0	12	12	34.28571	34.2857
1	23	35	65.71429	100.0000
Missing	0	35	0.00000	100.0000

Frequency table: IRA (Datos Tesis - Dra AMP)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
0	3	3	8.57143	8.5714
1	32	35	91.42857	100.0000
Missing	0	35	0.00000	100.0000

Frequency table: AB (Datos Tesis - Dra AMP)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
0	26	26	74.28571	74.2857
1	9	35	25.71429	100.0000
Missing	0	35	0.00000	100.0000

Frequency table: IVU (Datos Tesis - Dra AMP)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
0	26	26	74.28571	74.2857
1	9	35	25.71429	100.0000
Missing	0	35	0.00000	100.0000

Frequency table: Atopia:mamá (Datos Tesis - Dra AMF)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
0	14	14	40.00000	40.0000
1	21	35	60.00000	100.0000
Missing	0	35	0.00000	100.0000

Frequency table: Atopia:papá (Datos Tesis - Dra AMP)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
0	18	18	51.42857	51.4286
1	17	35	48.57143	100.0000
Missing	0	35	0.00000	100.0000

Frequency table: Hermanos (Datos Tesis - Dra AMP)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
0	20	20	57.14286	57.1429
1	15	35	42.85714	100.0000
Missing	0	35	0.00000	100.0000

Frequency table: Abuela (Datos Tesis - Dra AMP)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
0	28	28	80.00000	80.0000
1	7	35	20.00000	100.0000
Missing	0	35	0.00000	100.0000

Frequency table: Tíos (Datos Tesis - Dra AMP)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
0	20	20	57.14286	57.1429
1	15	35	42.85714	100.0000
Missing	0	35	0.00000	100.0000

Frequency table: Leucoscitos. (Datos Tesis - Dra AMP)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
900	1	1	2.857143	2.8571
5340	1	2	2.857143	5.7143
5400	2	4	5.714286	11.4286
5460	1	5	2.857143	14.2857
5700	2	7	5.714286	20.0000
5900	2	9	5.714286	25.7143
6200	3	12	8.571429	34.2857
6400	1	13	2.857143	37.1429
6500	2	15	5.714286	42.8571
6700	1	16	2.857143	45.7143
6780	1	17	2.857143	48.5714
6900	2	19	5.714286	54.2857
7800	1	20	2.857143	57.1429
8200	1	21	2.857143	60.0000

Frequency table: Eosinofilos. (Datos Tesis - Dra A				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
.10000000000	1	1	2.85714	2.8571
.20000000000	1	2	2.85714	5.7143
.90000000000	1	3	2.85714	8.5714
1	2	5	5.71429	14.2857
1.2000000000	1	6	2.85714	17.1429
2	2	8	5.71429	22.8571
2.5000000000	2	10	5.71429	28.5714
2.6000000000	2	12	5.71429	34.2857
2.9000000000	1	13	2.85714	37.1429
3	8	21	22.85714	60.0000
3.1000000000	1	22	2.85714	62.8571
4	5	27	14.28571	77.1429
5	3	30	8.57143	85.7143
5.3000000000	2	32	5.71429	91.4286

Frequency table: Basofilos. (Datos Tesis - Dra AM				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
0	5	5	14.28571	14.2857
.30000000000	3	8	8.57143	22.8571
.40000000000	3	11	8.57143	31.4286
.50000000000	1	12	2.85714	34.2857
.60000000000	3	15	8.57143	42.8571
.70000000000	4	19	11.42857	54.2857
.80000000000	2	21	5.71429	60.0000
.90000000000	3	24	8.57143	68.5714
1	9	33	25.71429	94.2857
1.2000000000	1	34	2.85714	97.1429
8	1	35	2.85714	100.0000
Missing	0	35	0.00000	100.0000

Frequency table: Hemoglobi. (Datos Tesis - Dra A)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
9.500000000	1	1	2.85714	2.8571
9.600000000	1	2	2.85714	5.7143
10	2	4	5.71429	11.4286
10.300000000	1	5	2.85714	14.2857
10.500000000	1	6	2.85714	17.1429
10.800000000	1	7	2.85714	20.0000
11	6	13	17.14286	37.1429
11.300000000	1	14	2.85714	40.0000
11.500000000	1	15	2.85714	42.8571
11.600000000	1	16	2.85714	45.7143
11.700000000	2	18	5.71429	51.4286
11.900000000	2	20	5.71429	57.1429
12	8	28	22.85714	80.0000
13	3	31	8.57143	88.5714

Frequency table: ANEMIA (Datos Tesis - Dra AMP)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
0	15	15	42.85714	42.8571
1	20	35	57.14286	100.0000
Missing	0	35	0.00000	100.0000

Frequency table: Hematocrito (Datos Tesis - Dra /				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
28	1	1	2.85714	2.8571
29	1	2	2.85714	5.7143
30	4	6	11.42857	17.1429
31.700000000	1	7	2.85714	20.0000
33	6	13	17.14286	37.1429
33.500000000	1	14	2.85714	40.0000
35.600000000	1	15	2.85714	42.8571
36	3	18	8.57143	51.4286
36.200000000	3	21	8.57143	60.0000
37	1	22	2.85714	62.8571
37.500000000	2	24	5.71429	68.5714
38	4	28	11.42857	80.0000
39.900000000	1	29	2.85714	82.8571
40	1	30	2.85714	85.7143

Frequency table: Color (Datos Tesis - Dra AMP)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
café	2	2	5.71429	5.7143
amarillo	6	8	17.14286	22.8571
anaranjado	1	9	2.85714	25.7143
putrefo	1	10	2.85714	28.5714
verde	1	11	2.85714	31.4286
café ocre	2	13	5.71429	37.1429
ocre	8	21	22.85714	60.0000
ARCILLA	6	27	17.14286	77.1429
Missing	8	35	22.85714	100.0000

Frequency table: Olor (Datos Tesis - Dra AMP)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
putrido	6	6	17.14286	17.1429
acido	2	8	5.71429	22.8571
sugeneris	1	9	2.85714	25.7143
caracteristico	2	11	5.71429	31.4286
sugéneris	1	12	2.85714	34.2857
pútrido	1	13	2.85714	37.1429
rancio	1	14	2.85714	40.0000
s	5	19	14.28571	54.2857
Acida	12	31	34.28571	88.5714
Missing	4	35	11.42857	100.0000

Frequency table: Olor (Datos Tesis - Dra AMP)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
0	13	13	37.14286	37.1429
1	22	35	62.85714	100.0000
Missing	0	35	0.00000	100.0000

Frequency table: consistencia (Datos Tesis - Dra AM)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
granular	1	1	2.85714	2.8571
putrido	1	2	2.85714	5.7143
pure	1	3	2.85714	8.5714
blanda	8	11	22.85714	31.4286
cremoso	1	12	2.85714	34.2857
dura	1	13	2.85714	37.1429
b	11	24	31.42857	68.5714
diarreica	1	25	2.85714	71.4286
GRUMOSA	2	27	5.71429	77.1429
Missing	8	35	22.85714	100.0000

Frequency table: consistencia (Datos Tesis - Dra AMP)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
0	12	12	34.28571	34.2857
1	23	35	65.71429	100.0000
Missing	0	35	0.00000	100.0000

Frequency table: aspecto (Datos Tesis - Dra AMP)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
opaco	1	1	2.85714	2.8571
putrido	1	2	2.85714	5.7143
capues	1	3	2.85714	8.5714
capiro	1	4	2.85714	11.4286
cremoso	3	7	8.57143	20.0000
granulado	1	8	2.85714	22.8571
ganuloso	1	9	2.85714	25.7143
cilindrico	2	11	5.71429	31.4286
pastosa	1	12	2.85714	34.2857
caprino	2	14	5.71429	40.0000
P	6	20	17.14286	57.1429
B	9	29	25.71429	82.8571
MUCOIDE	1	30	2.85714	85.7143
N	1	31	2.85714	88.5714

Frequency table: fibras musculres (Datos Tesis - Dra A				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
0	30	30	85.71429	85.7143
1	5	35	14.28571	100.0000
Missing	0	35	0.00000	100.0000

Frequency table: fibras vegetales. (Datos Tesis - Dra A				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
0	10	10	28.57143	28.5714
1	25	35	71.42857	100.0000
Missing	0	35	0.00000	100.0000

Frequency table: acidos grasos (Datos Tesis - Dra AMI				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
0	9	9	25.71429	25.7143
1	26	35	74.28571	100.0000
Missing	0	35	0.00000	100.0000

Frequency table: jabones (Datos Tesis - Dra AMP)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
0	17	17	48.57143	48.5714
1	18	35	51.42857	100.0000
Missing	0	35	0.00000	100.0000

Frequency table: almidon (Datos Tesis - Dra AMP)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
0	22	22	62.85714	62.8571
1	13	35	37.14286	100.0000
Missing	0	35	0.00000	100.0000

Frequency table: mosaico feculento. (Datos Tesis - Dra AMP)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
0	25	25	71.42857	71.4286
1	10	35	28.57143	100.0000
Missing	0	35	0.00000	100.0000

Frequency table: grasas. (Datos Tesis - Dra AMP)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
0	4	4	11.42857	11.4286
1	31	35	88.57143	100.0000
Missing	0	35	0.00000	100.0000

Frequency table: levaduras. (Datos Tesis - Dra AMP)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
0	7	7	20.00000	20.0000
1	28	35	80.00000	100.0000
Missing	0	35	0.00000	100.0000

Frequency table: parasitos. (Datos Tesis - Dra AMP)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
0	33	33	94.28571	94.2857
1	2	35	5.71429	100.0000
Missing	0	35	0.00000	100.0000

Frequency table: moco (Datos Tesis - Dra AMP)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
1	35	35	100.0000	100.0000
Missing	0	35	0.0000	100.0000

Frequency table: eritrocitos (Datos Tesis - Dra AMP)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
0	24	24	68.57143	68.5714
1	11	35	31.42857	100.0000
Missing	0	35	0.00000	100.0000

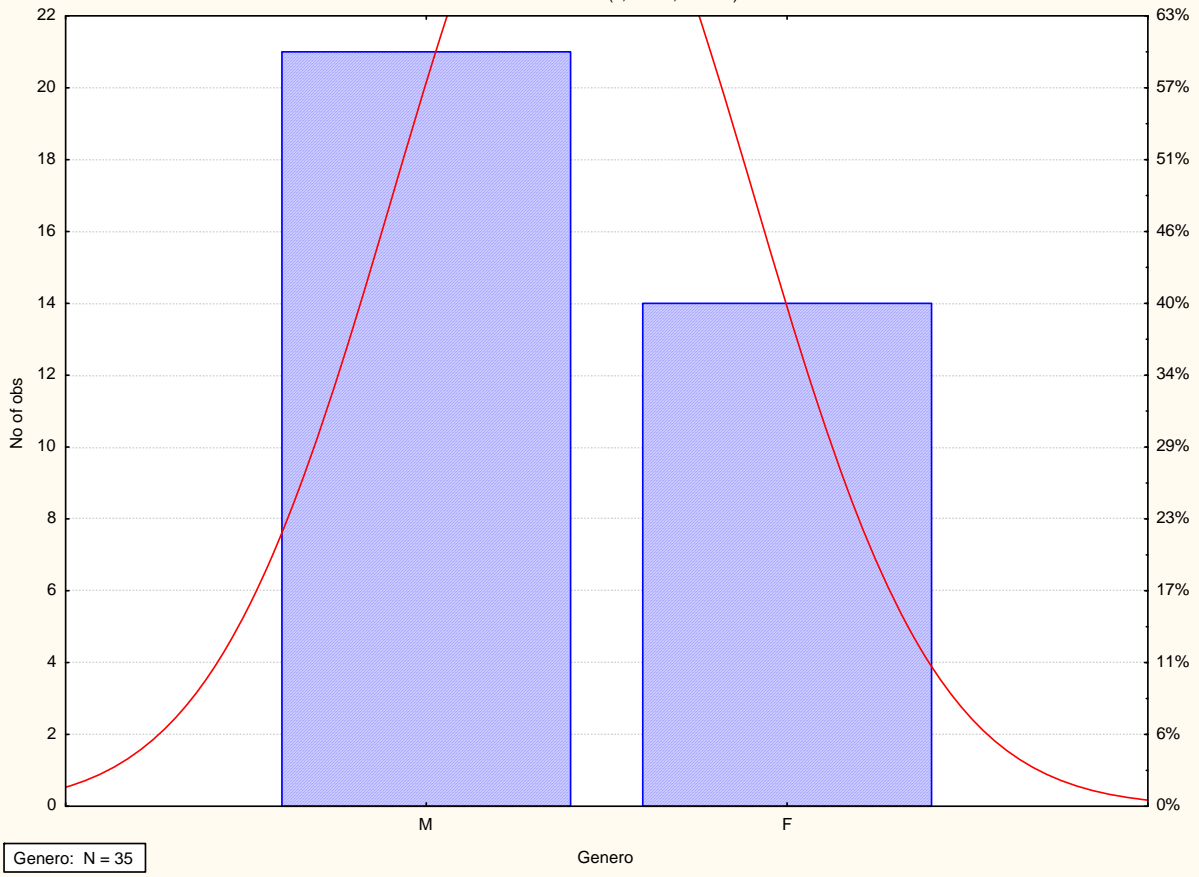
Frequency table: oxalato de calcio (Datos Tesis - Dra A)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
0	20	20	57.14286	57.1429
1	15	35	42.85714	100.0000
Missing	0	35	0.00000	100.0000

Frequency table: azucares reductores (Datos Tesis - D)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
0	9	9	25.71429	25.7143
1	26	35	74.28571	100.0000
Missing	0	35	0.00000	100.0000

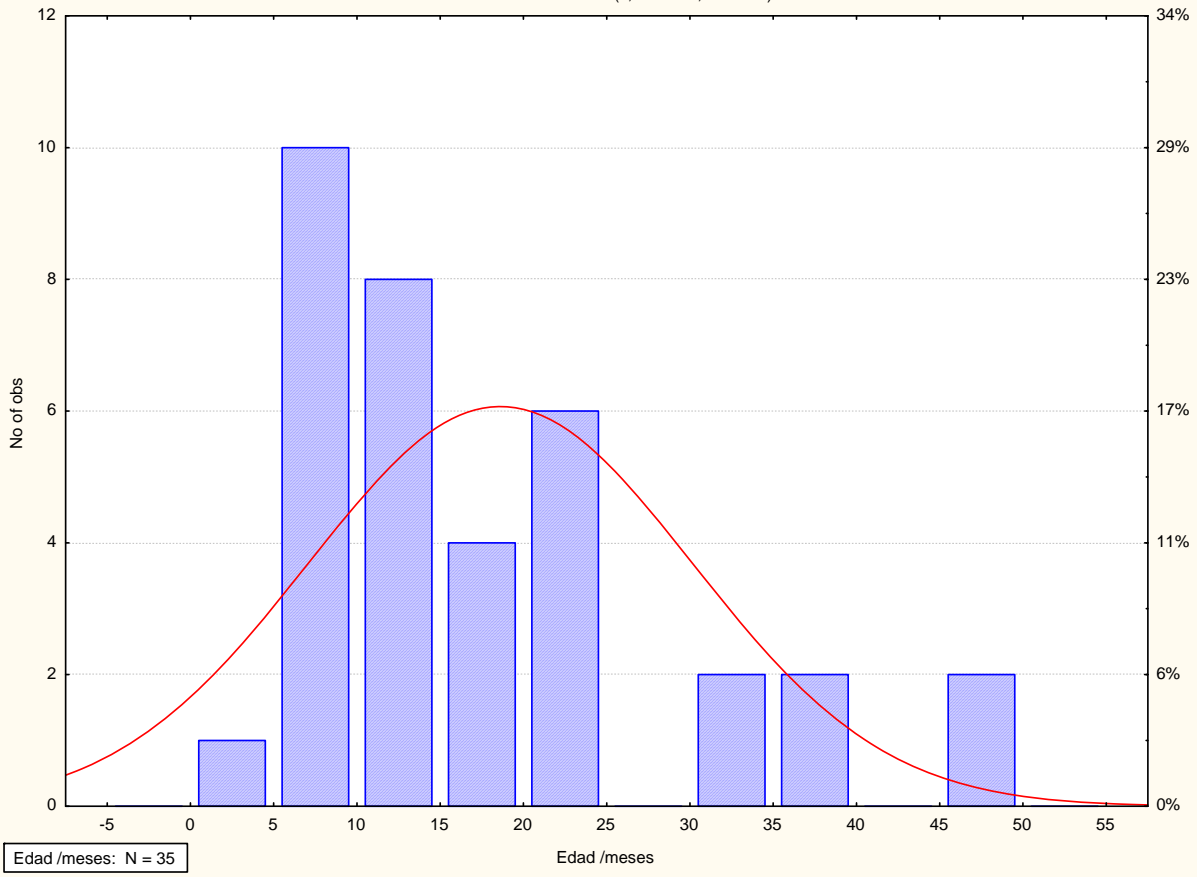
Frequency table: grasas neutras (Datos Tesis - Dra AN)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
0	2	2	5.71429	5.7143
1	33	35	94.28571	100.0000
Missing	0	35	0.00000	100.0000

Frequency table: tripsina (Datos Tesis - Dra AMP)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
0	23	23	65.71429	65.7143
1	12	35	34.28571	100.0000
Missing	0	35	0.00000	100.0000

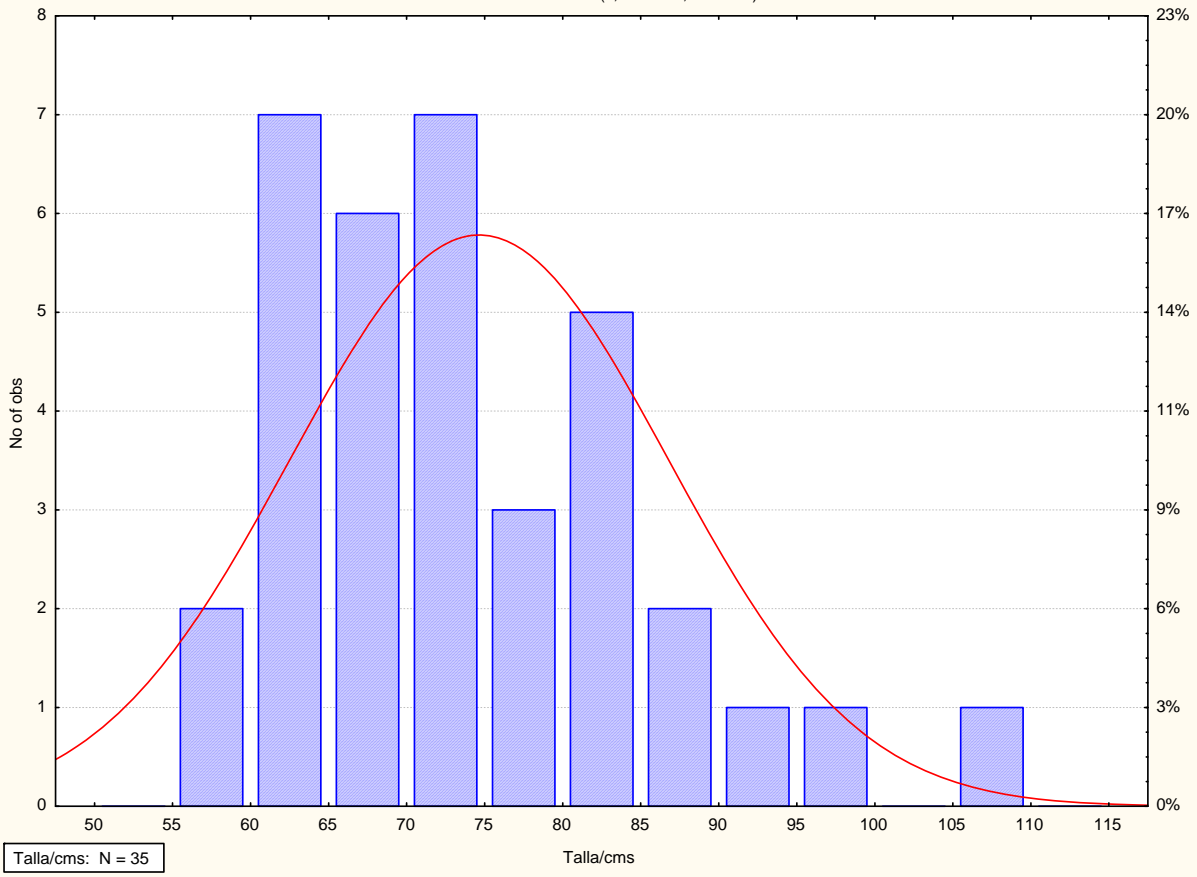
Histogram of Genero
Datos Tesis - Dra AMP 42v*35c
Genero = 35*1*normal(x, 101.4, 0.4971)



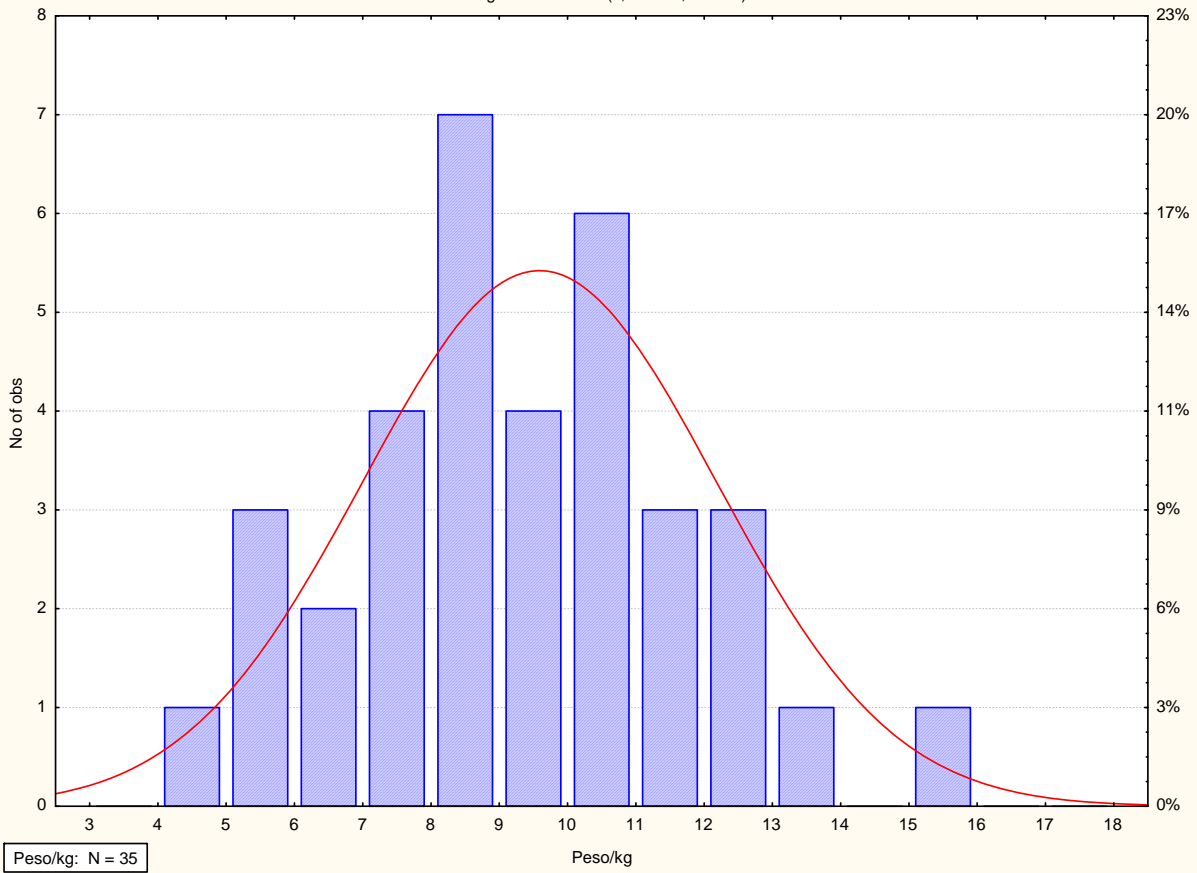
Histogram of Edad /meses
Datos Tesis - Dra AMP 42v*35c
Edad /meses = 35*5*normal(x, 18.4857, 11.5003)



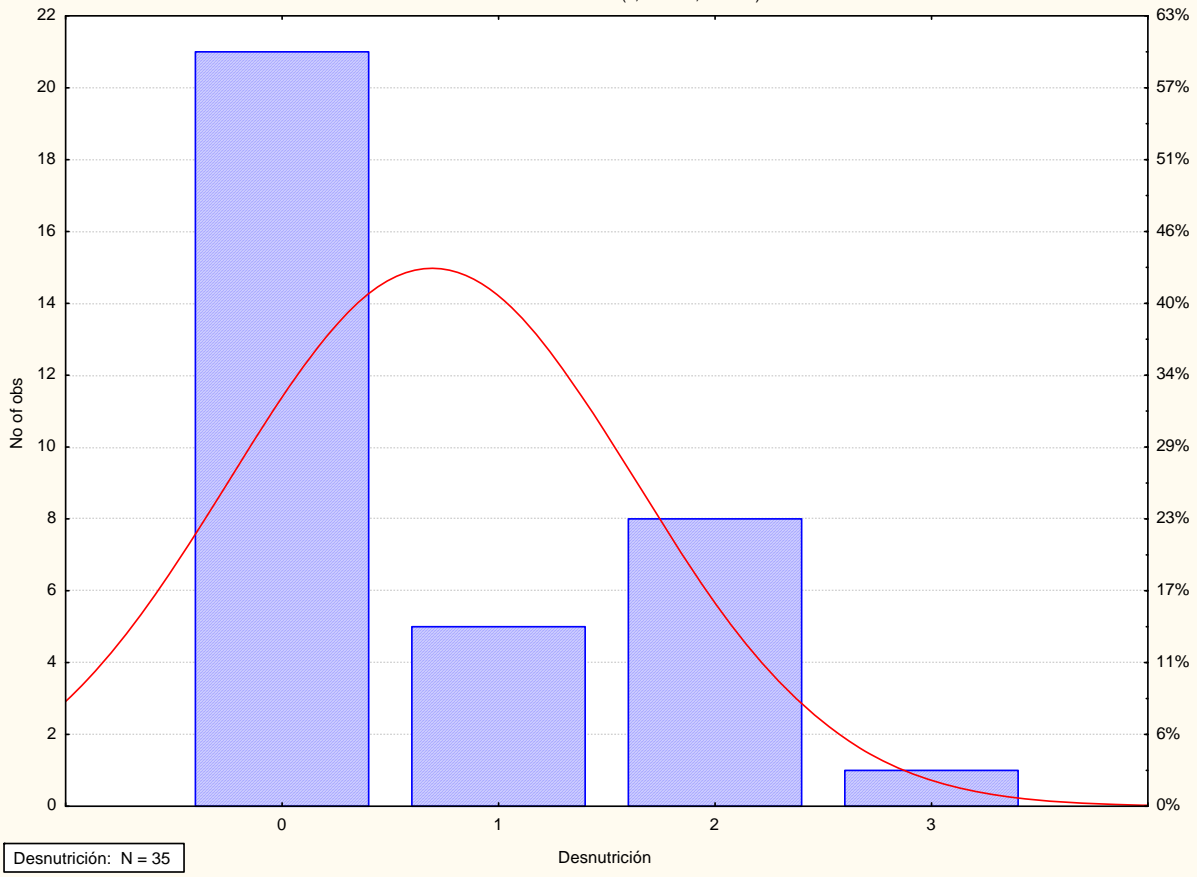
Histogram of Talla/cms
Datos Tesis - Dra AMP 42v*35c
Talla/cms = 35*5*normal(x, 74.5143, 12.0742)



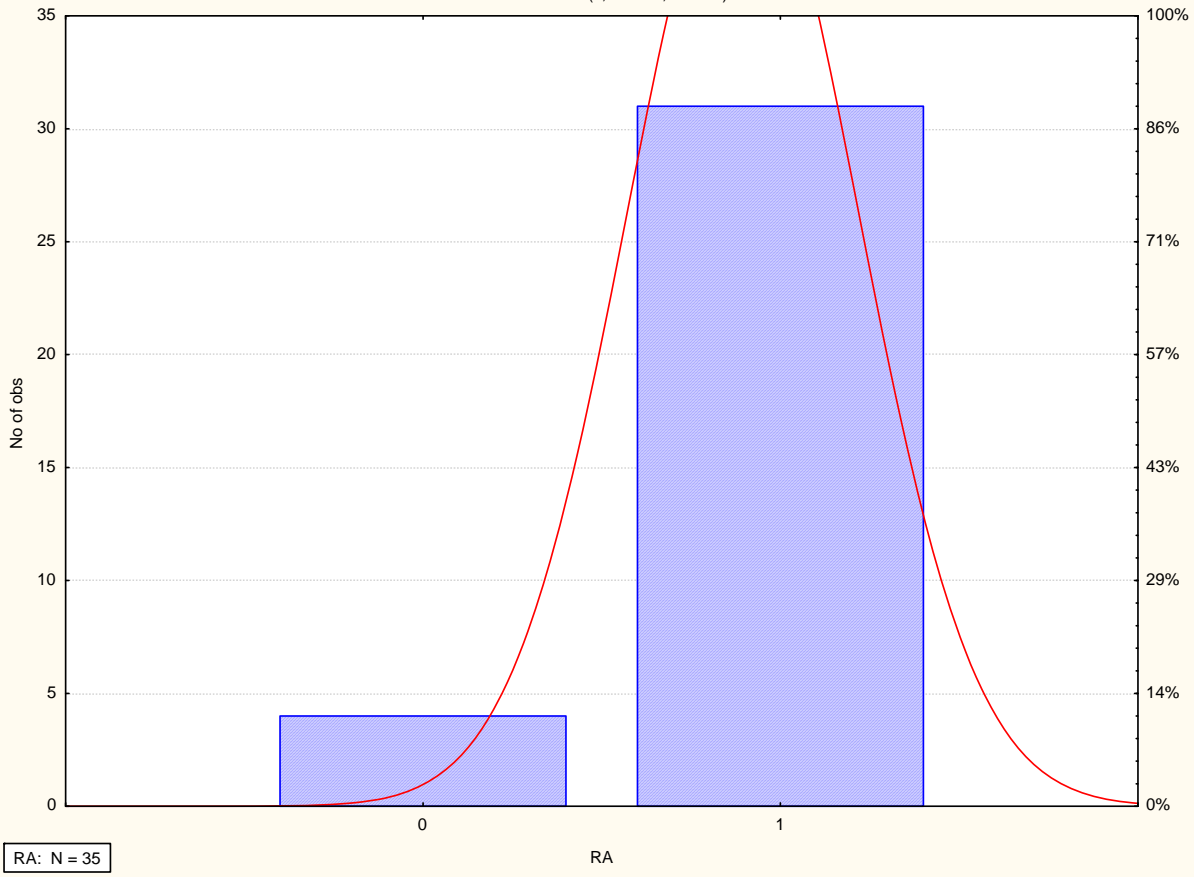
Histogram of Peso/kg
Datos Tesis - Dra AMP 42v*35c
Peso/kg = 35*1*normal(x, 9.5543, 2.5753)



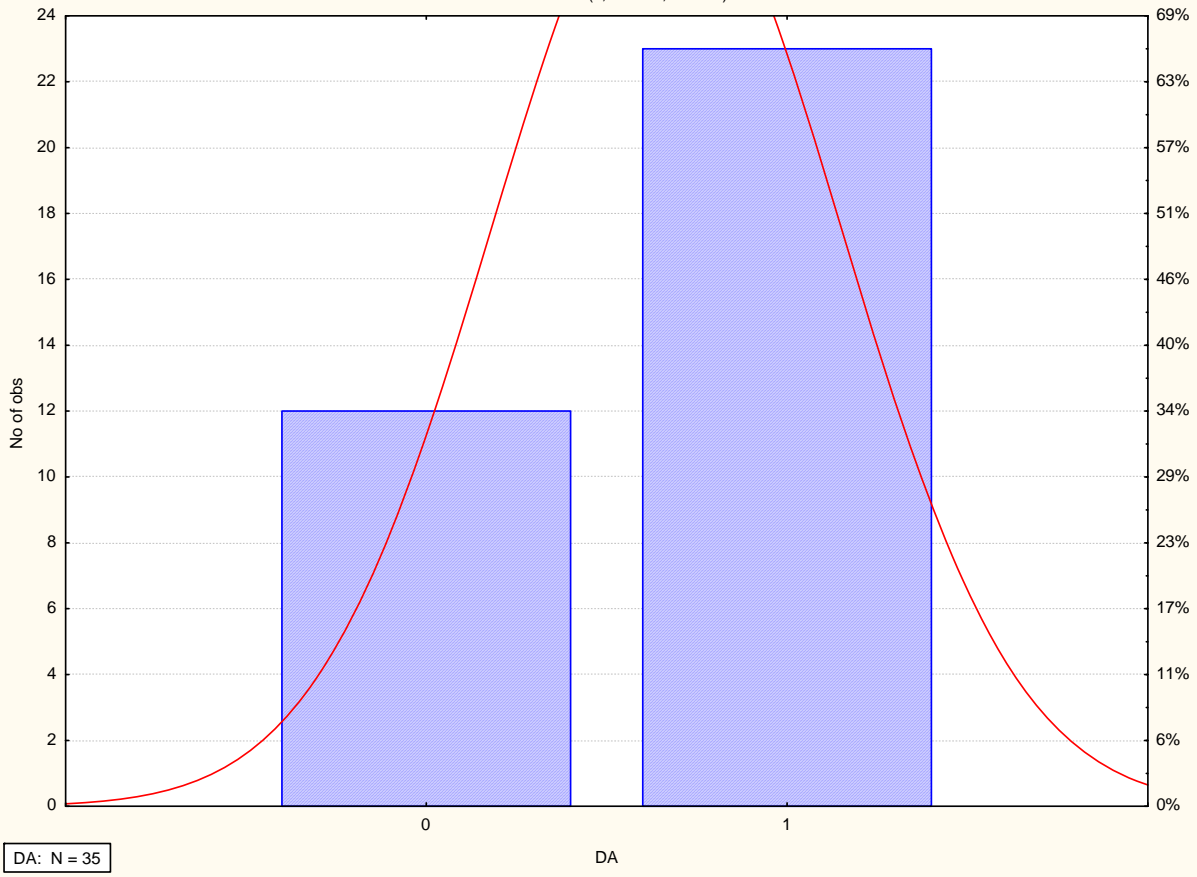
Histogram of Desnutrición
Datos Tesis - Dra AMP 42v*35c
Desnutrición = 35*1*normal(x, 0.6857, 0.9322)



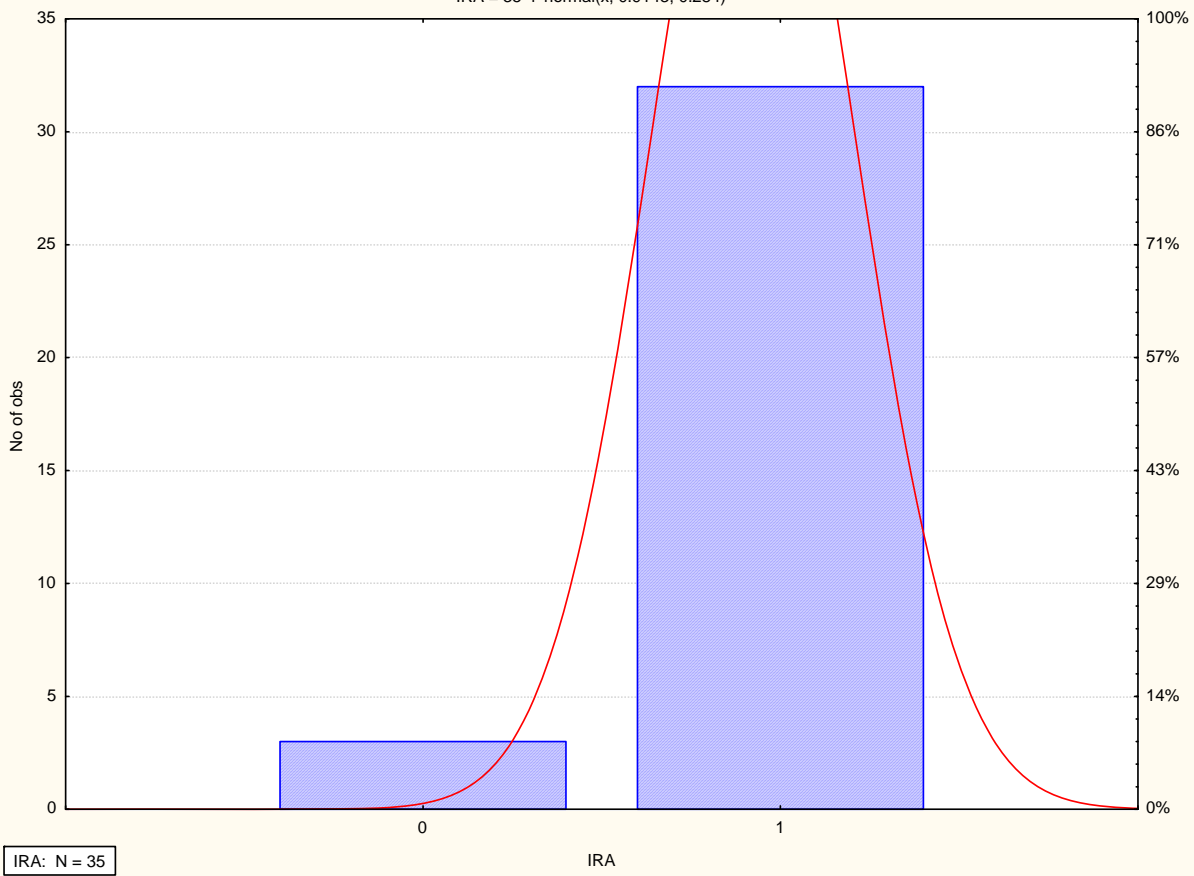
Histogram of RA
Datos Tesis - Dra AMP 42v*35c
RA = 35*1*normal(x, 0.8857, 0.3228)



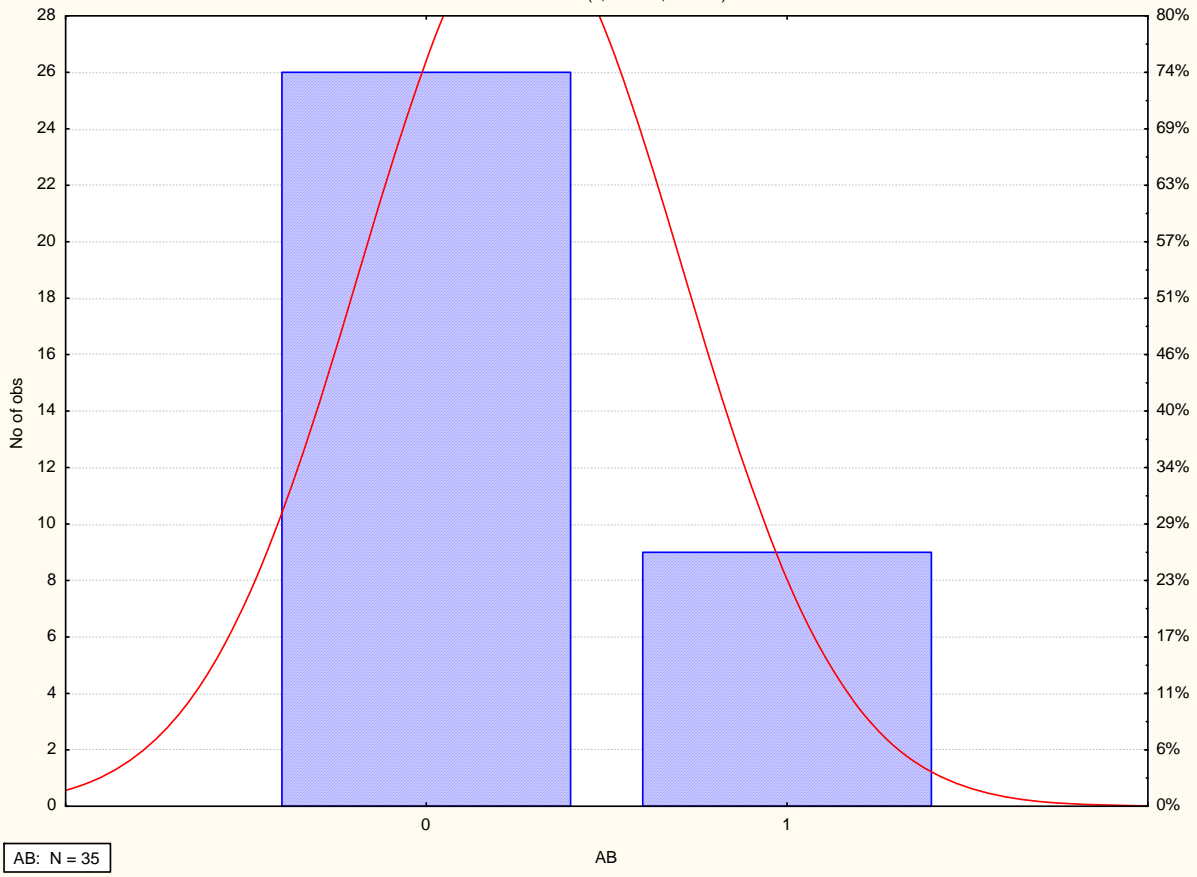
Histogram of DA
Datos Tesis - Dra AMP 42v*35c
DA = 35*1*normal(x, 0.6571, 0.4816)



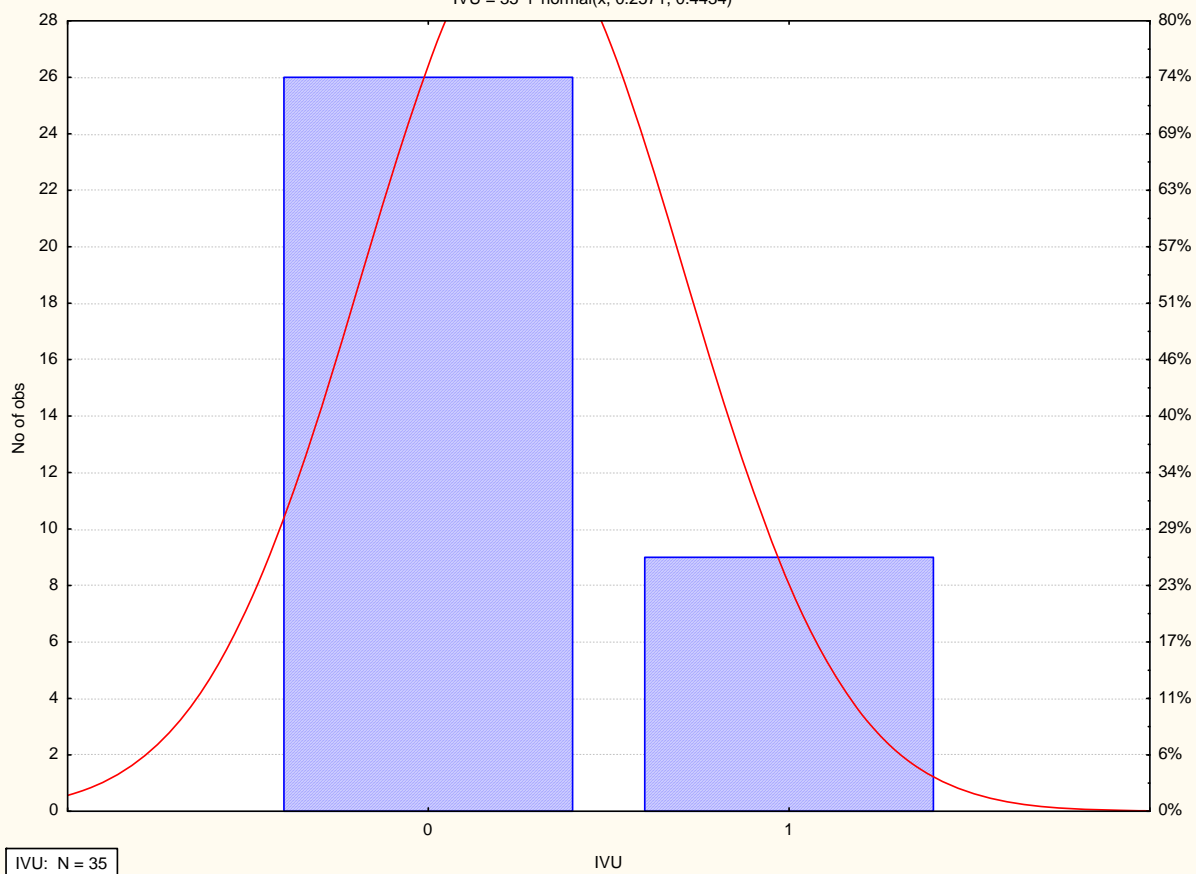
Histogram of IRA
Datos Tesis - Dra AMP 42v*35c
IRA = 35*1*normal(x, 0.9143, 0.284)



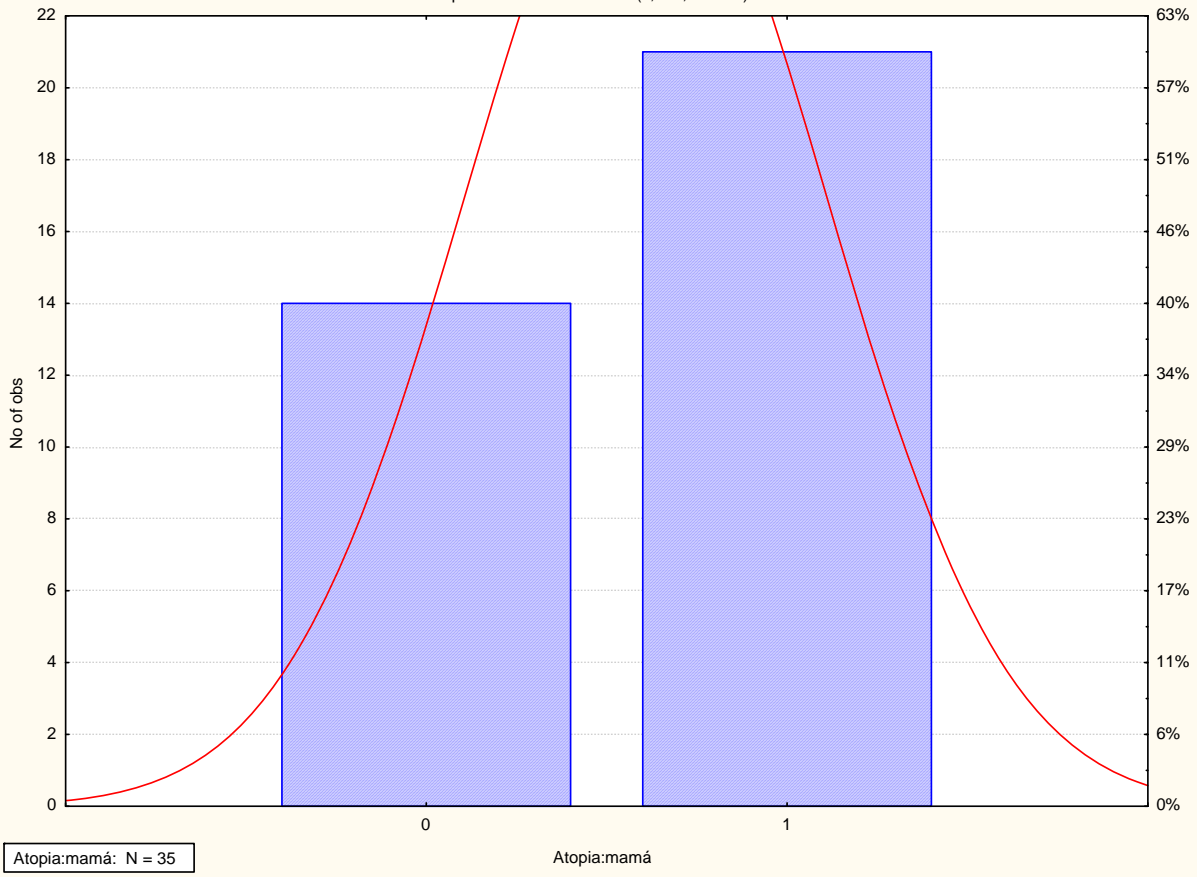
Histogram of AB
Datos Tesis - Dra AMP 42v*35c
AB = 35*1*normal(x, 0.2571, 0.4434)



Histogram of IVU
Datos Tesis - Dra AMP 42v*35c
IVU = 35*1*normal(x, 0.2571, 0.4434)

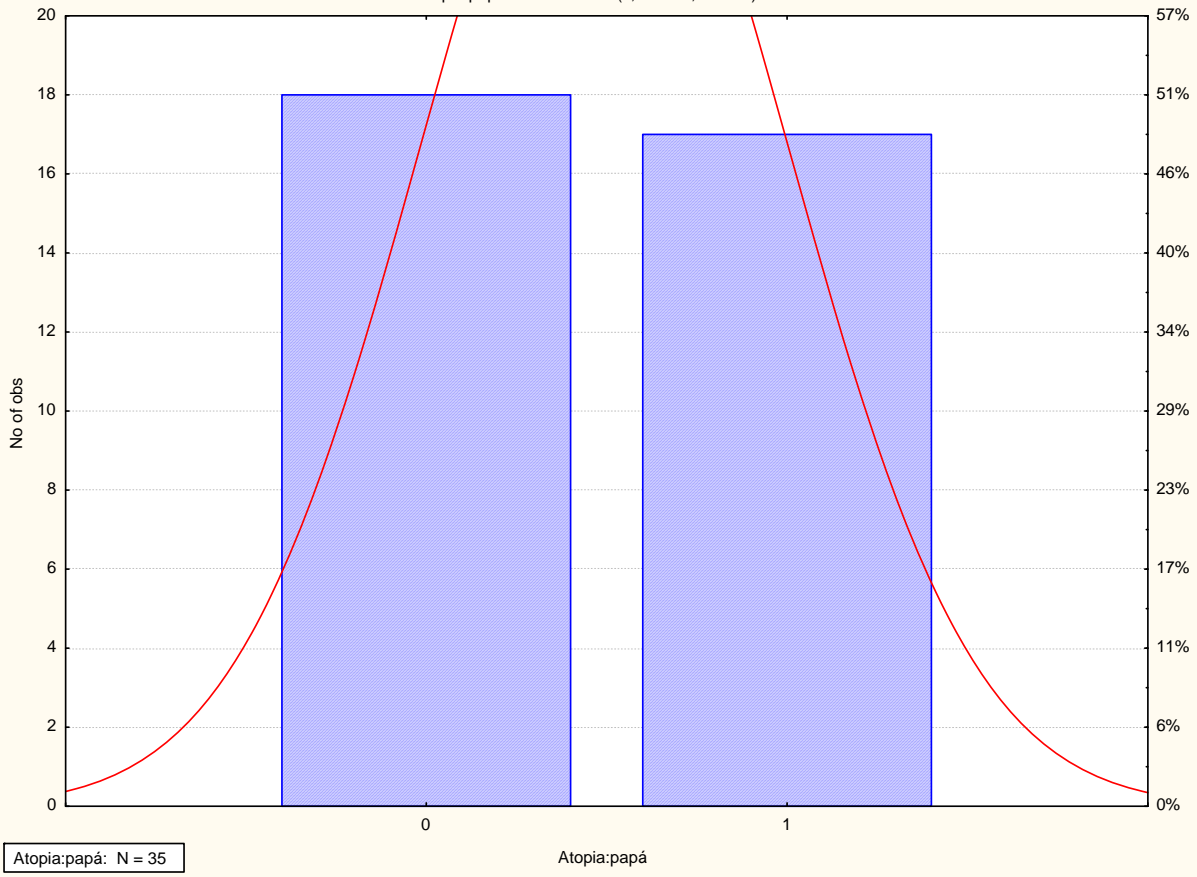


Histogram of Atopia:mamá
Datos Tesis - Dra AMP 42v*35c
Atopia:mamá = 35*1*normal(x, 0.6, 0.4971)

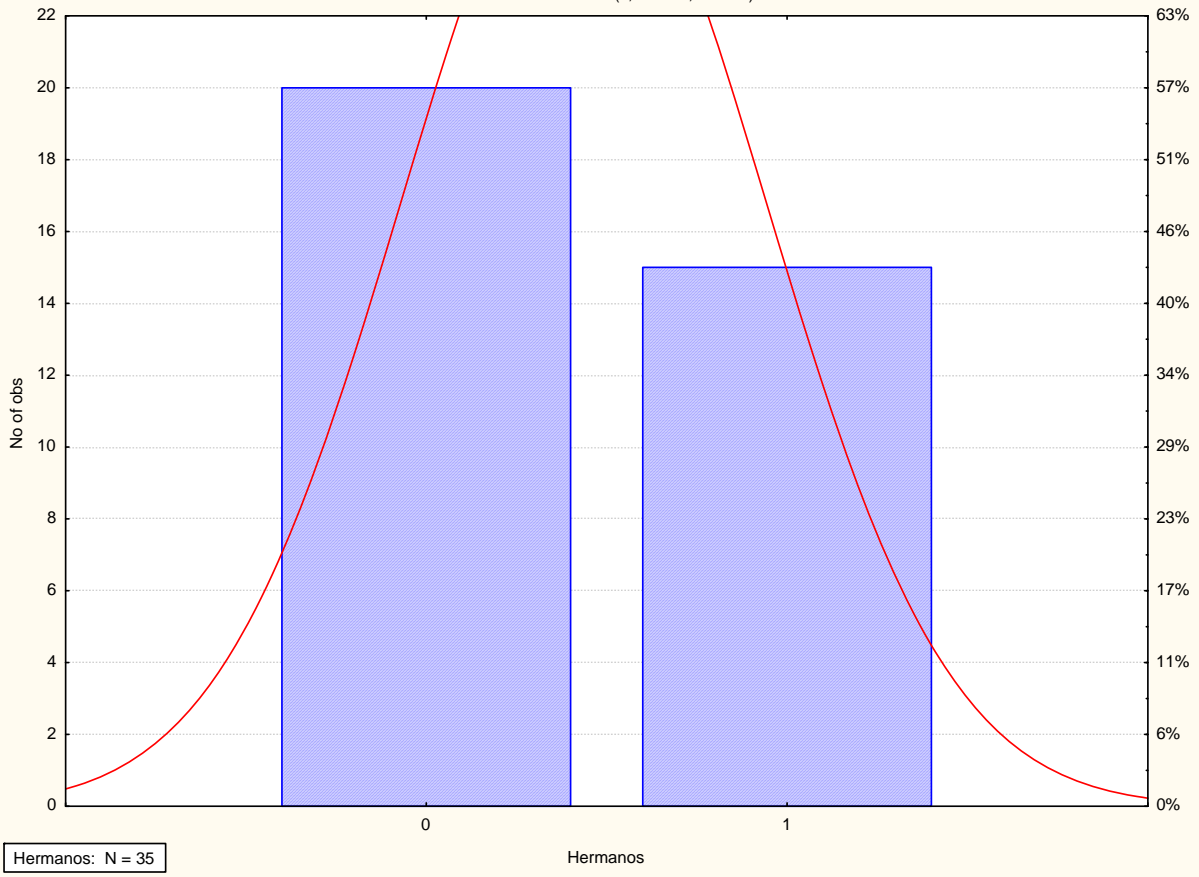


Histogram of Atopia:papá
Datos Tesis - Dra AMP 42v*35c

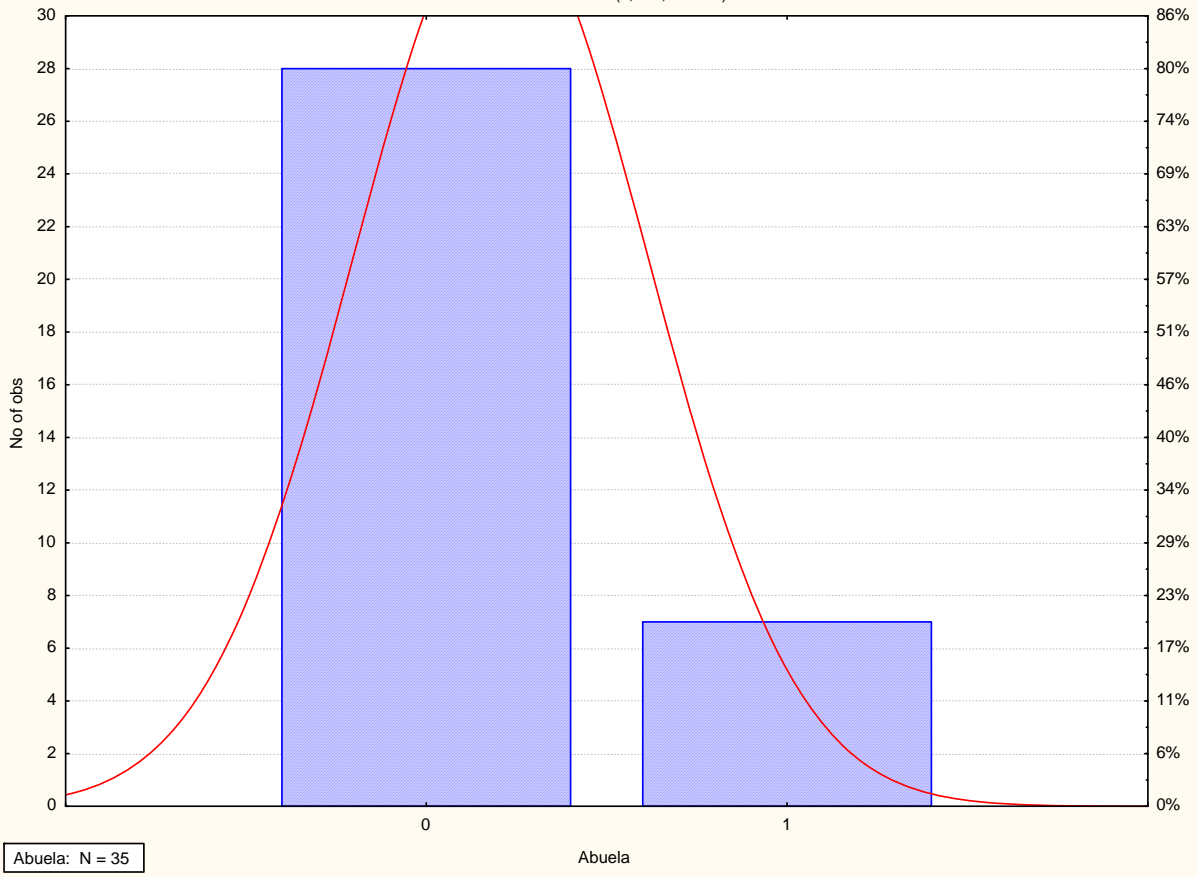
Atopia:papá = 35*1*normal(x, 0.4857, 0.5071)



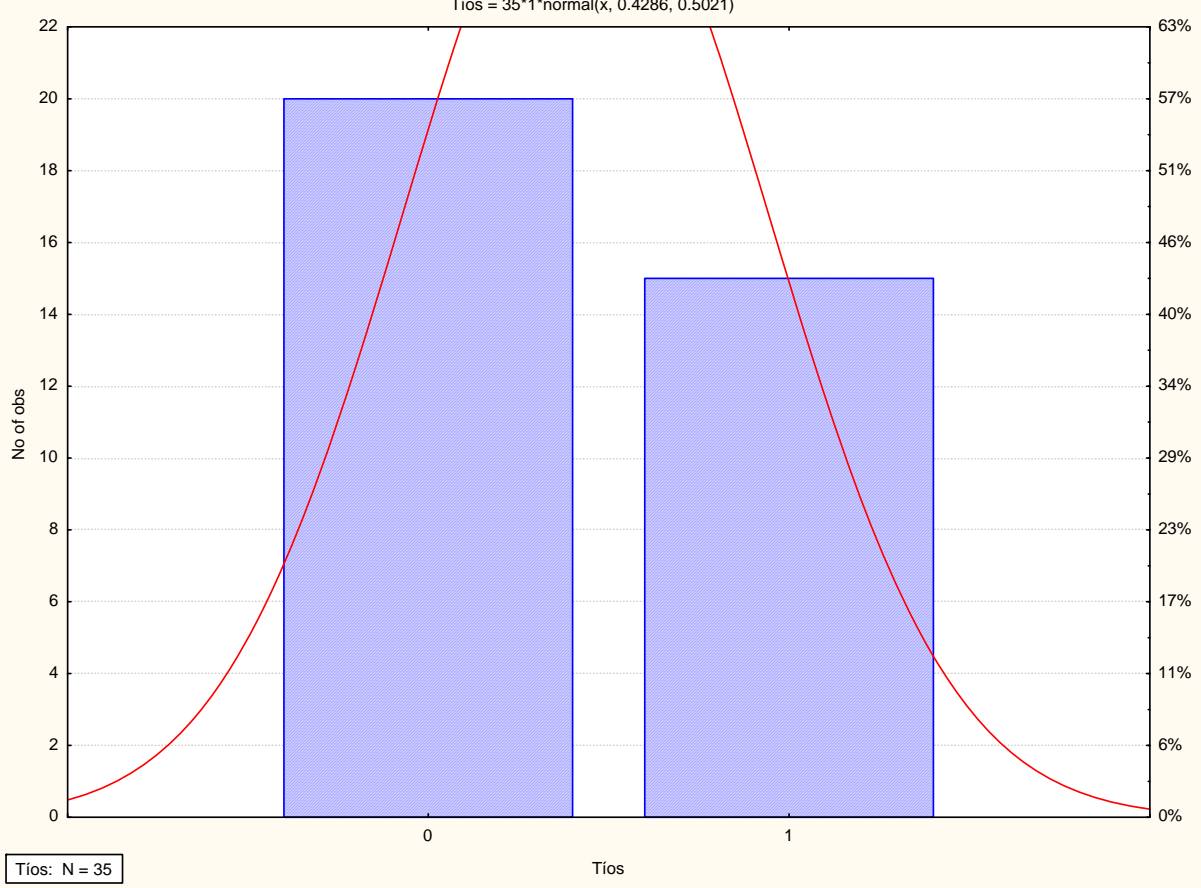
Histogram of Hermanos
Datos Tesis - Dra AMP 42v*35c
Hermanos = 35*1*normal(x, 0.4286, 0.5021)



Histogram of Abuela
Datos Tesis - Dra AMP 42v*35c
Abuela = 35*1*normal(x, 0.2, 0.4058)

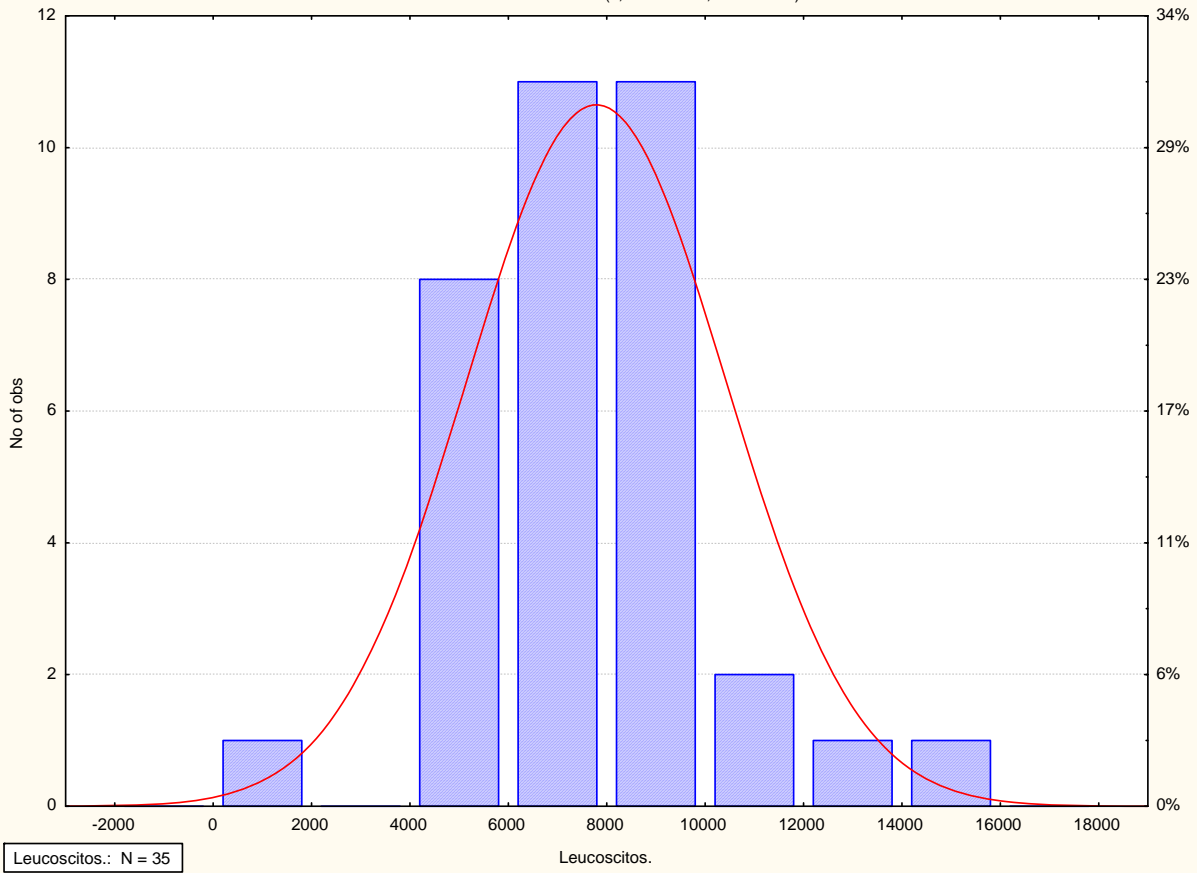


Histogram of Tíos
Datos Tesis - Dra AMP 42v*35c
Tíos = 35*1*normal(x, 0.4286, 0.5021)

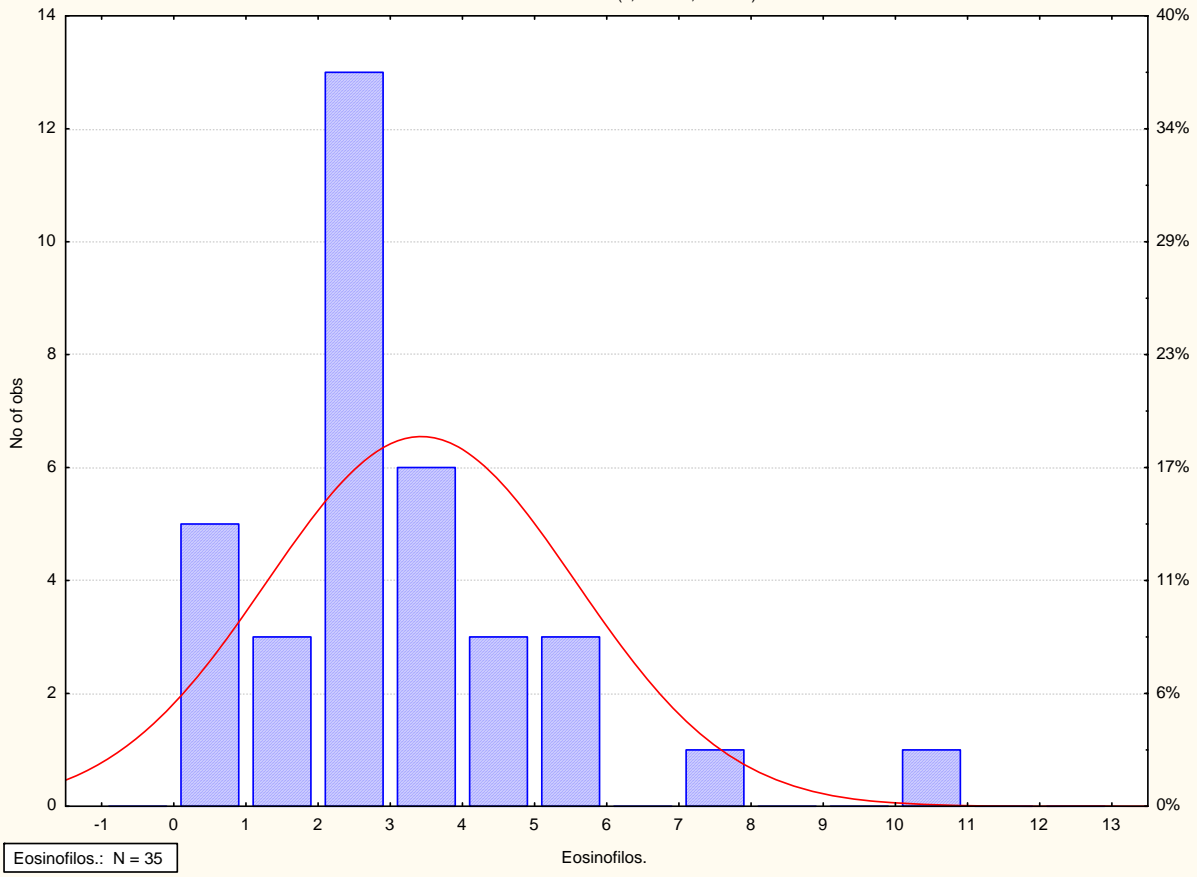


Histogram of Leucoscitos.
Datos Tesis - Dra AMP 42v*35c

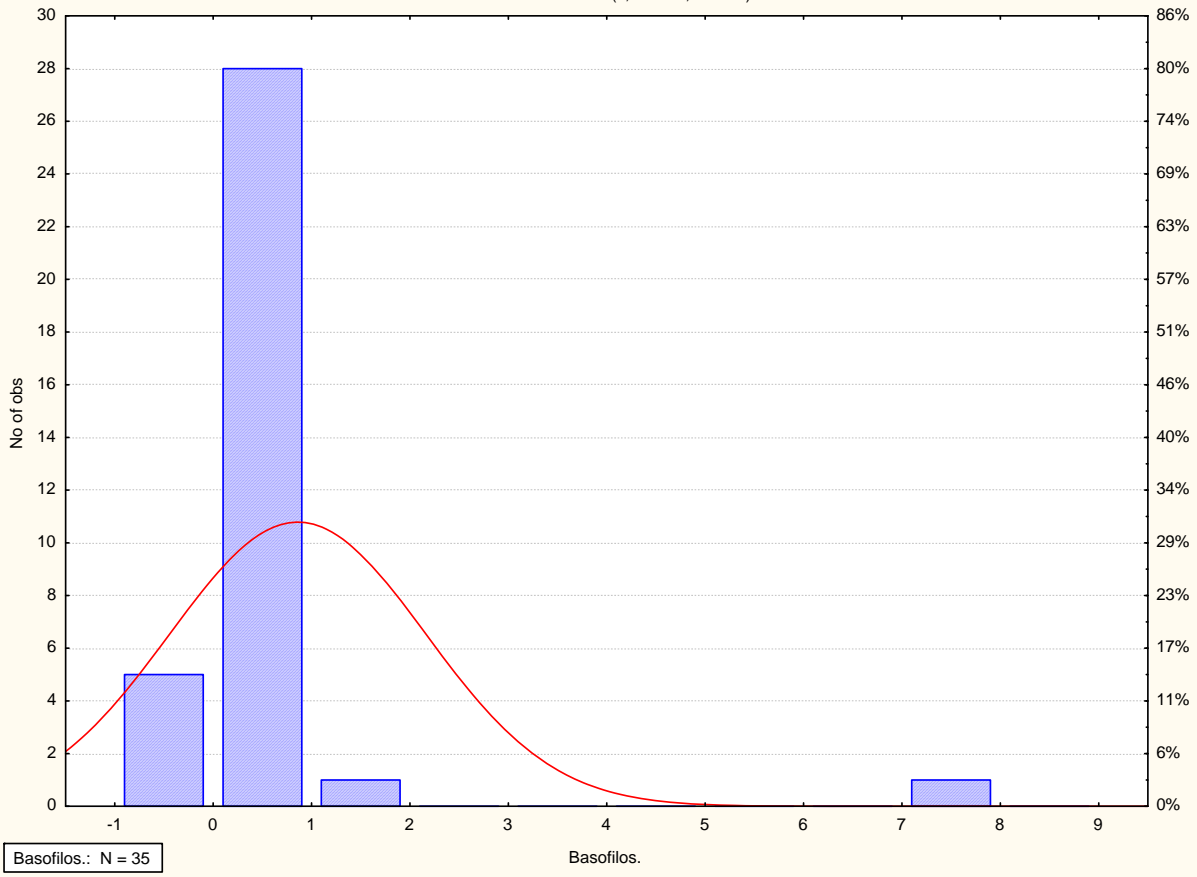
Leucoscitos. = 35*2000*normal(x, 7735.4286, 2622.2087)



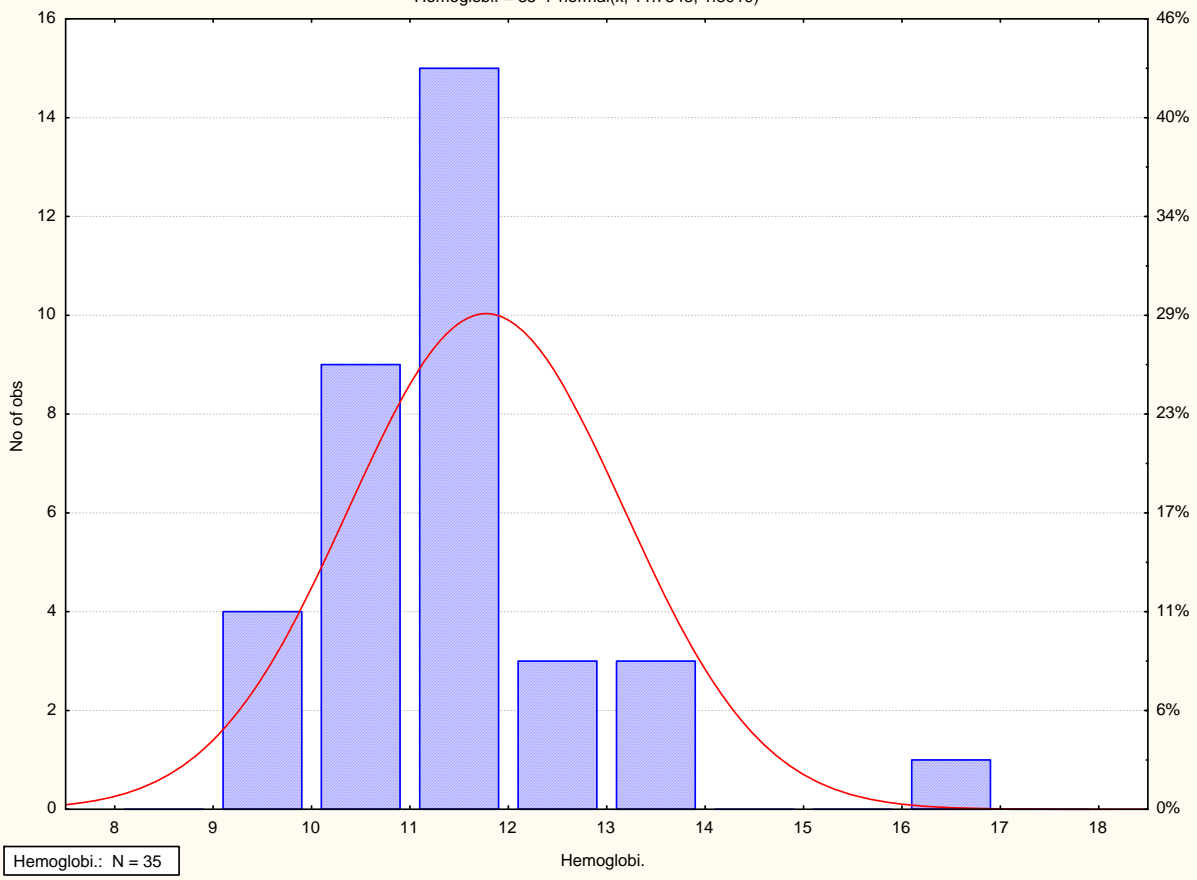
Histogram of Eosinofilos.
Datos Tesis - Dra AMP 42v*35c
Eosinofilos. = 35*1*normal(x, 3.4057, 2.1321)



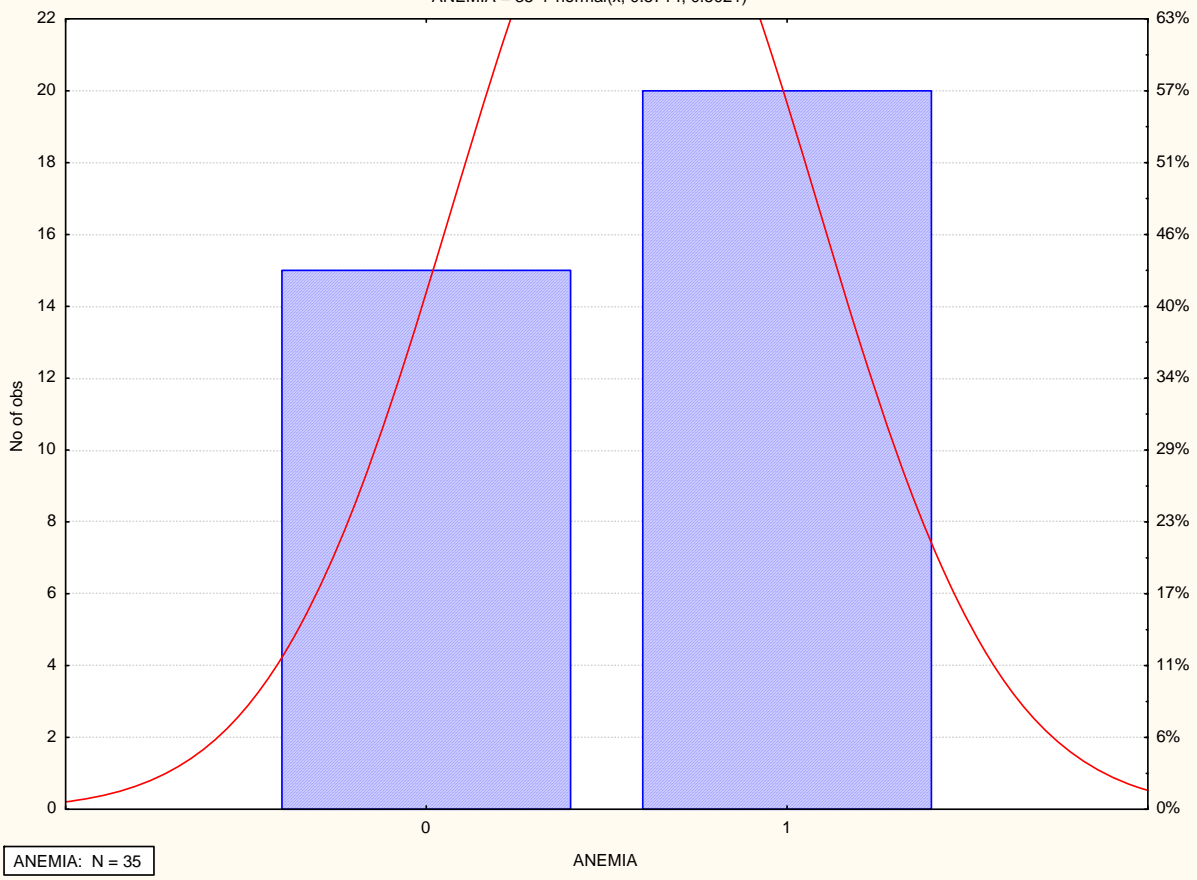
Histogram of Basofilos.
Datos Tesis - Dra AMP 42v*35c
Basofilos. = 35*1*normal(x, 0.8486, 1.2946)



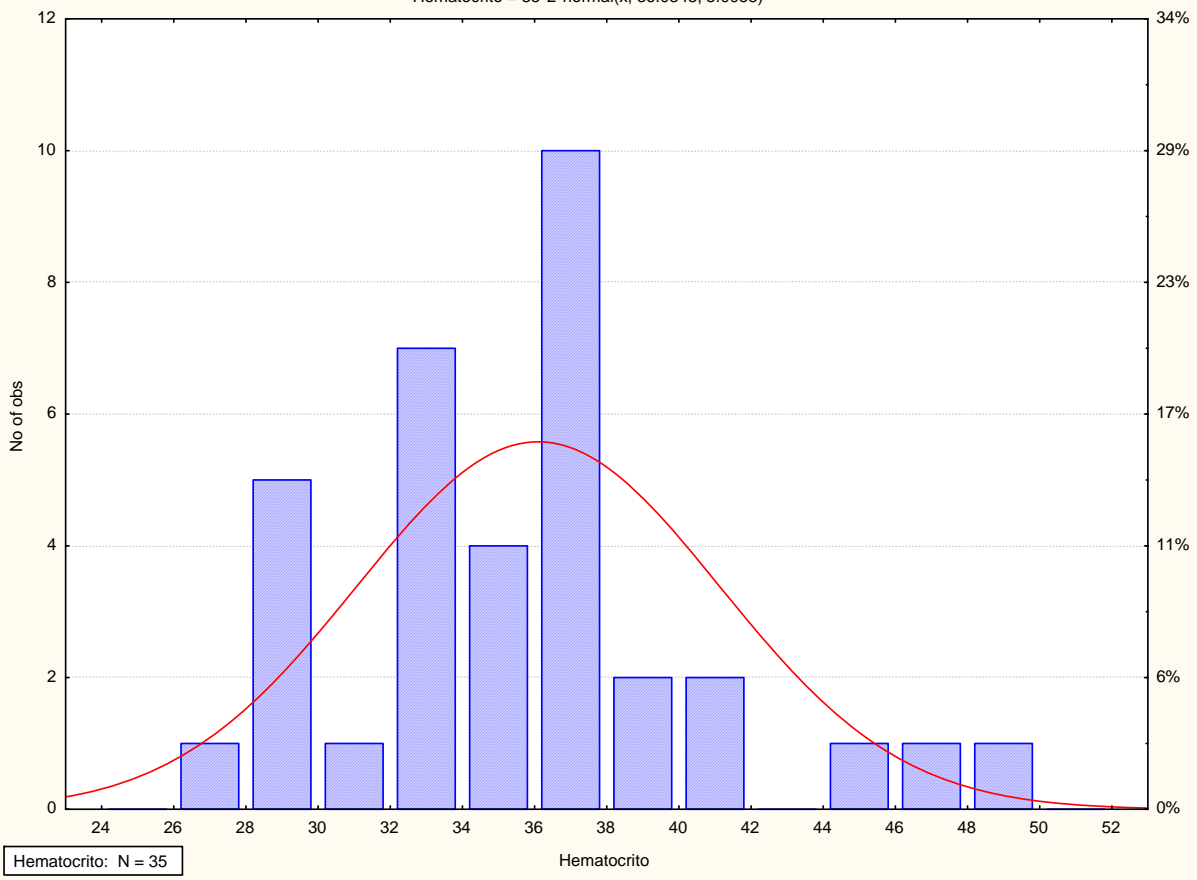
Histogram of Hemoglobi.
Datos Tesis - Dra AMP 42v*35c
Hemoglobi. = 35*1*normal(x, 11.7543, 1.3919)



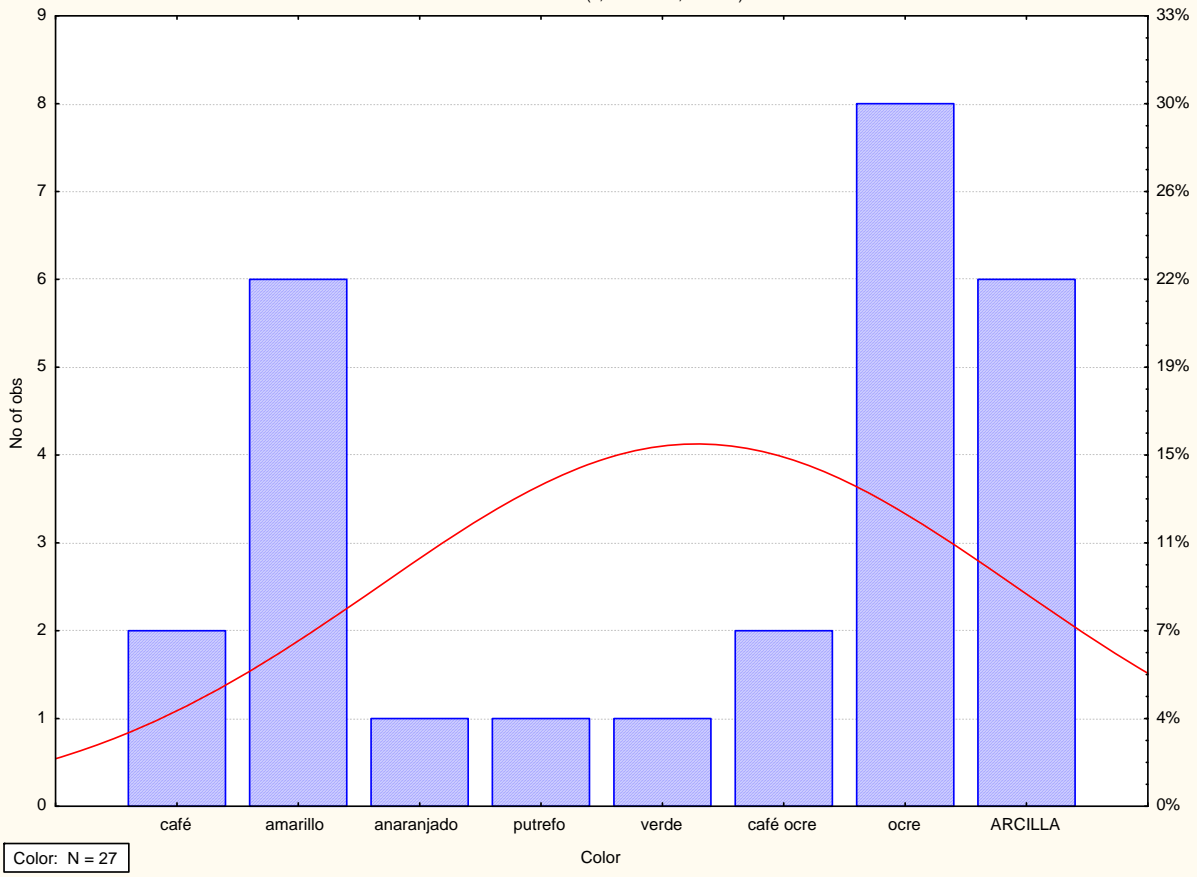
Histogram of ANEMIA
Datos Tesis - Dra AMP 42v*35c
ANEMIA = 35*1*normal(x, 0.5714, 0.5021)



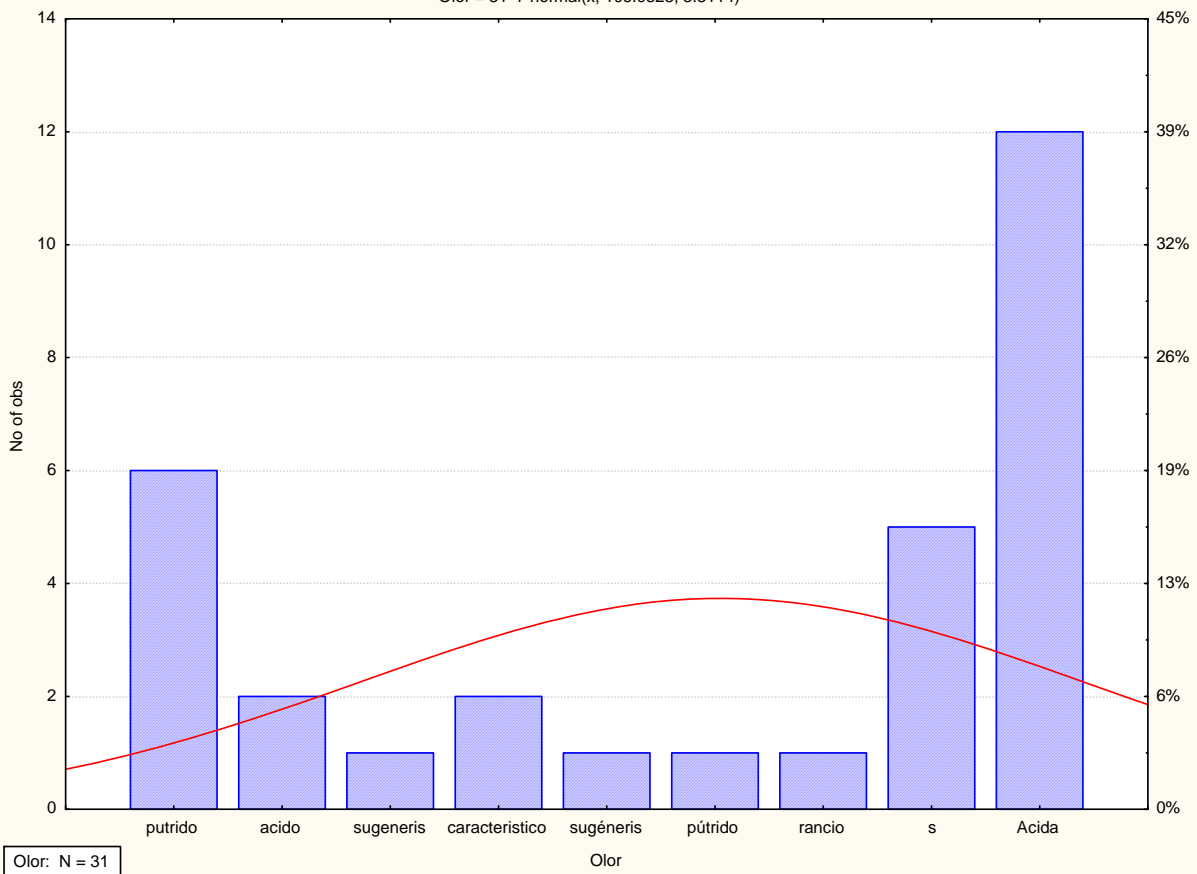
Histogram of Hematocrito
Datos Tesis - Dra AMP 42v*35c
Hematocrito = 35*2*normal(x, 36.0343, 5.0053)



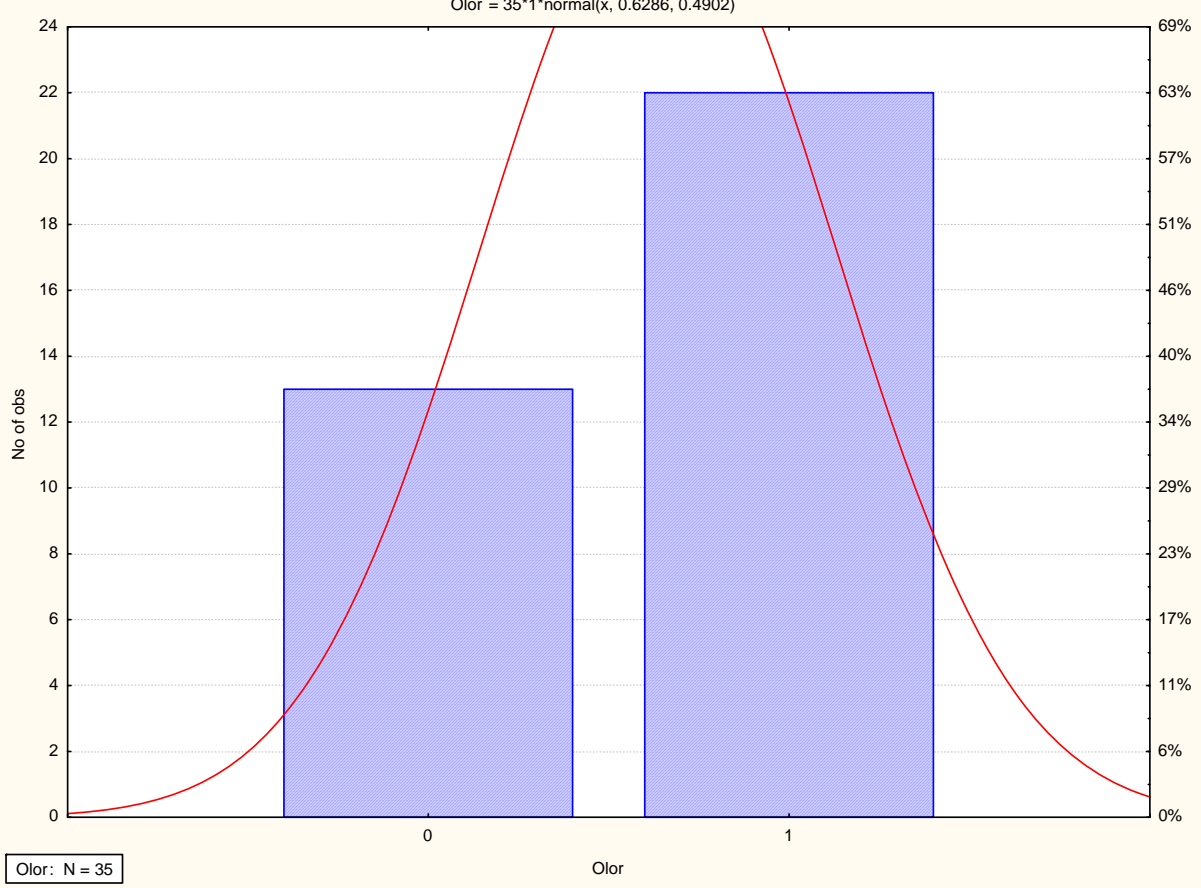
Histogram of Color
Datos Tesis - Dra AMP 42v*35c
Color = 27*1*normal(x, 105.2593, 2.6105)



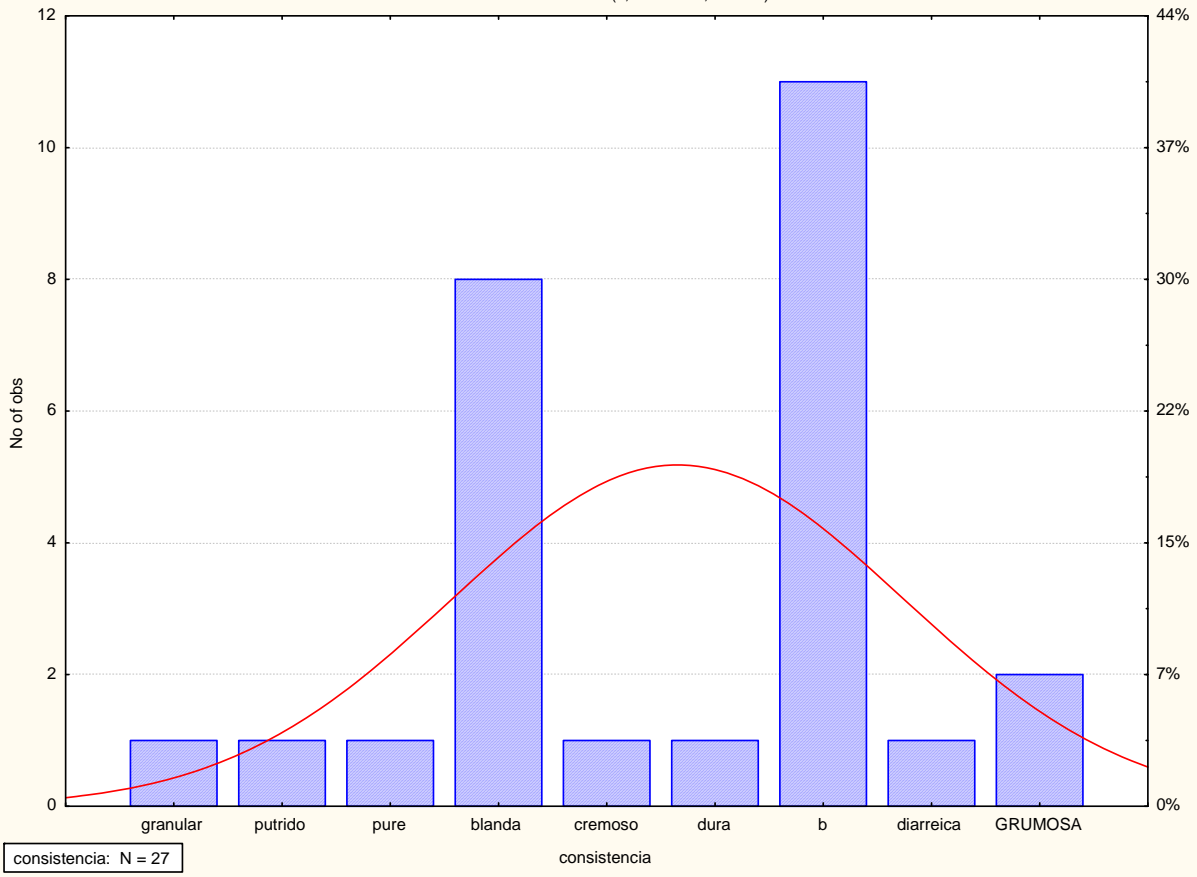
Histogram of Olor
Datos Tesis - Dra AMP 42v*35c
Olor = 31**1*normal(x, 106.0323, 3.3114)



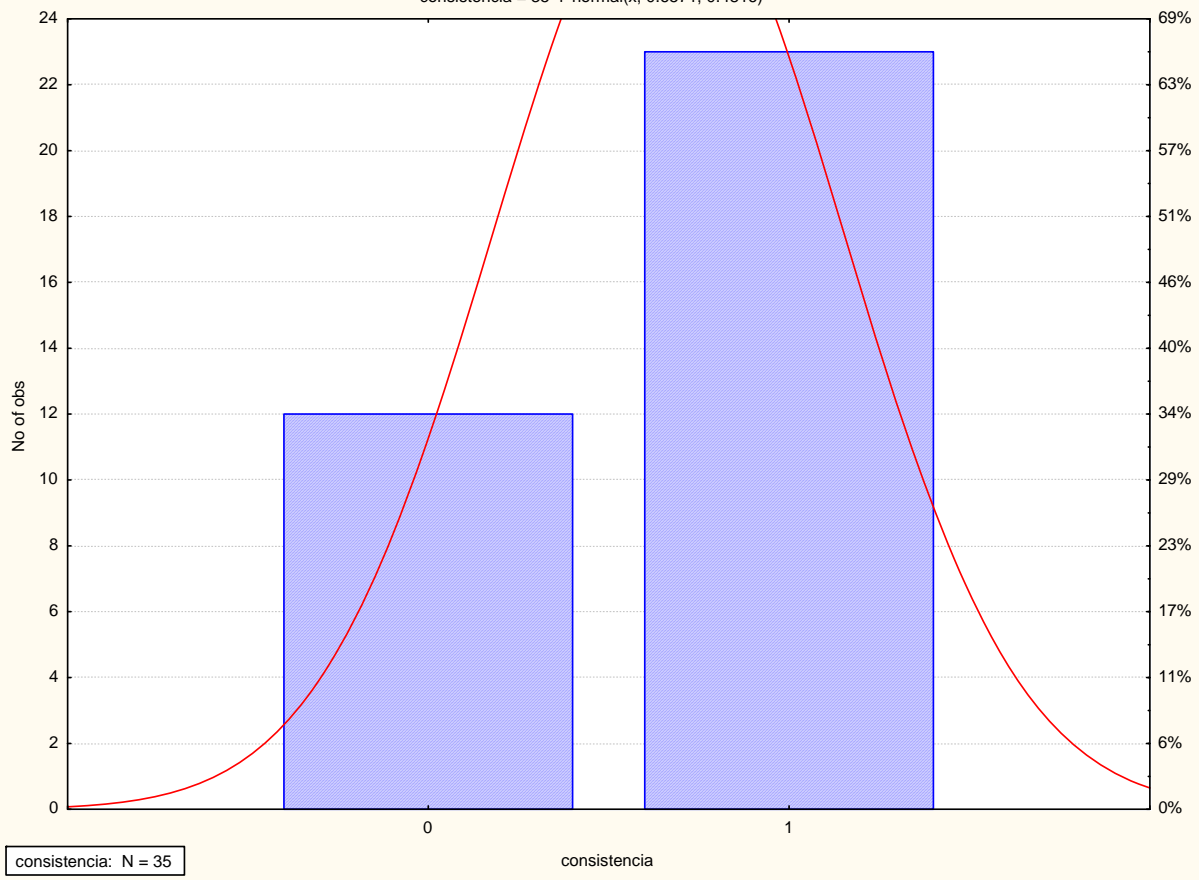
Histogram of Olor
Datos Tesis - Dra AMP 42v*35c
Olor = 35*1*normal(x, 0.6286, 0.4902)



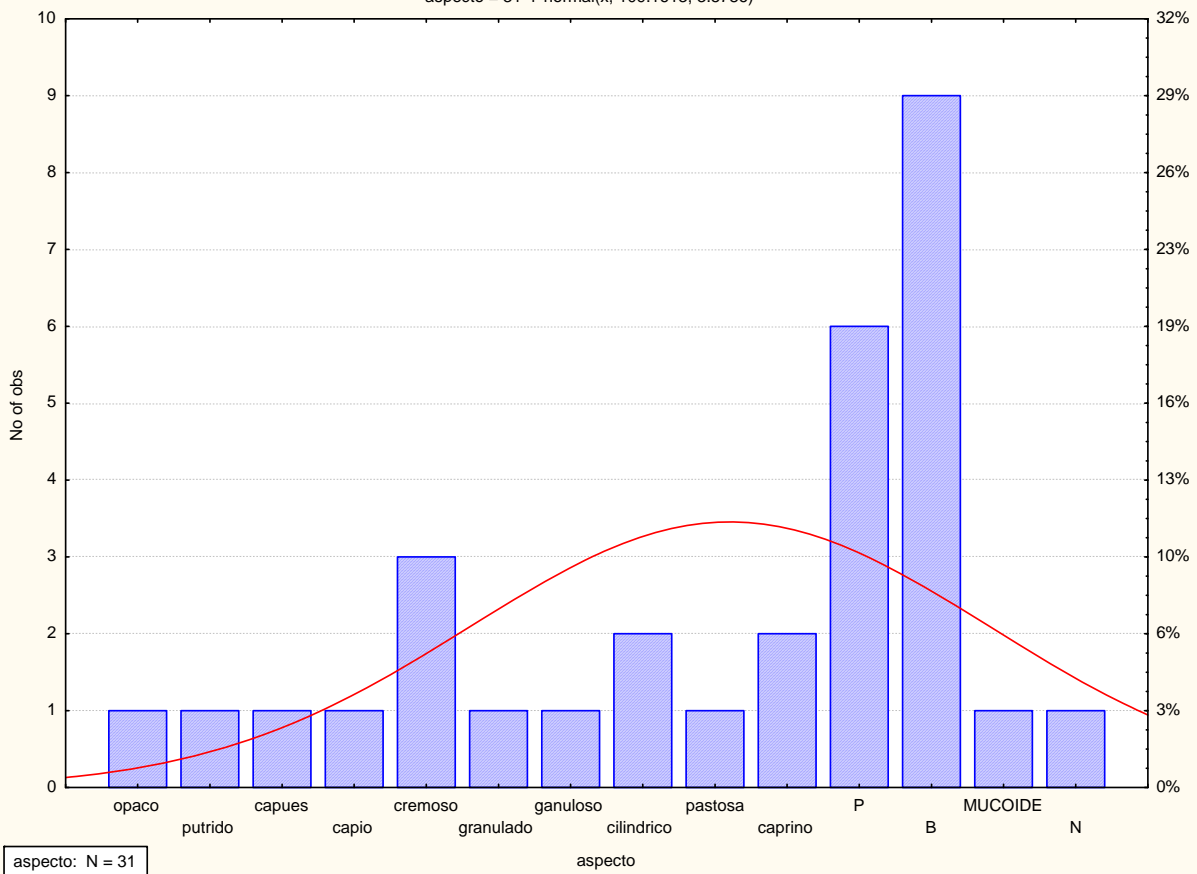
Histogram of consistencia
Datos Tesis - Dra AMP 42v*35c
consistencia = 27*1*normal(x, 105.6296, 2.0782)



Histogram of consistencia
Datos Tesis - Dra AMP 42v*35c
consistencia = 35*1*normal(x, 0.6571, 0.4816)

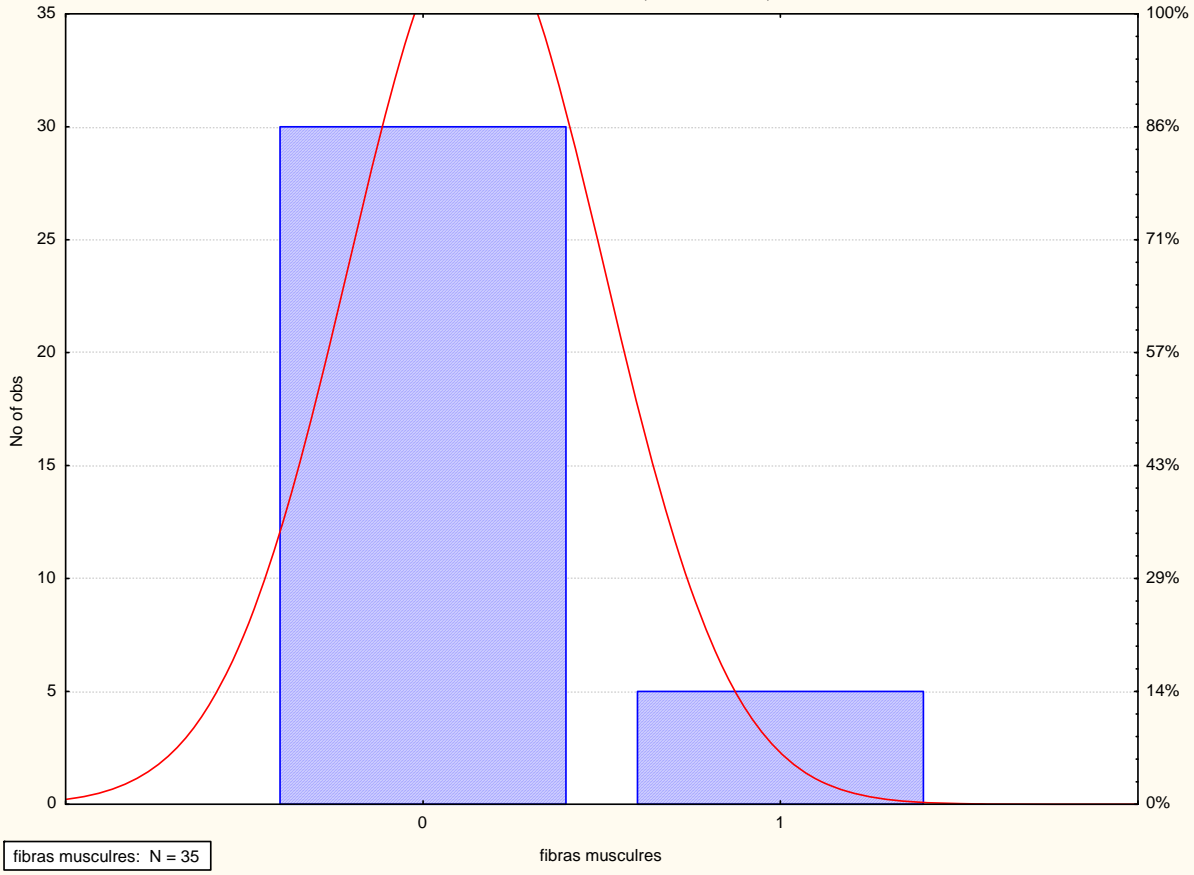


Histogram of aspecto
Datos Tesis - Dra AMP 42v*35c
aspecto = 31*11*normal(x, 109.1613, 3.5786)



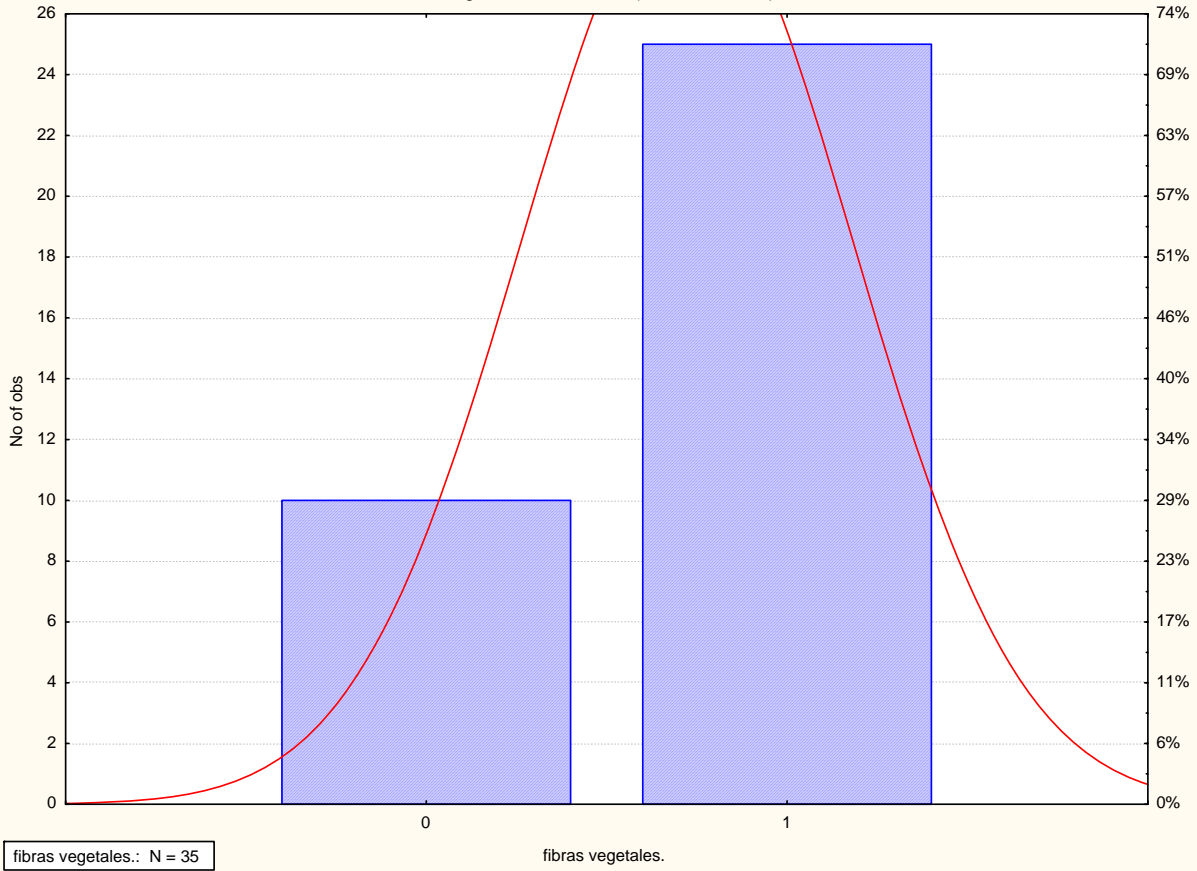
Histogram of fibras musculres
Datos Tesis - Dra AMP 42v*35c

fibras musculres = 35*1*normal(x, 0.1429, 0.355)

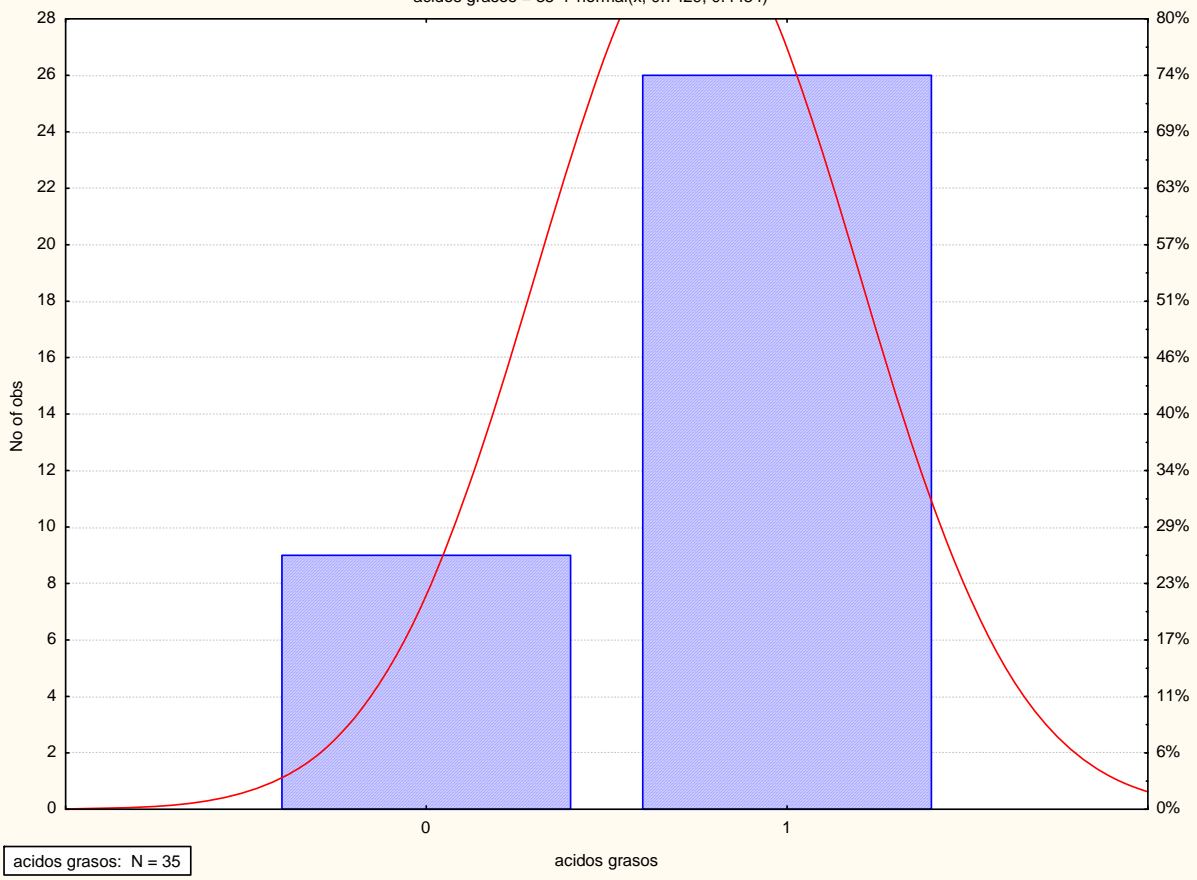


Histogram of fibras vegetales.
Datos Tesis - Dra AMP 42v*35c

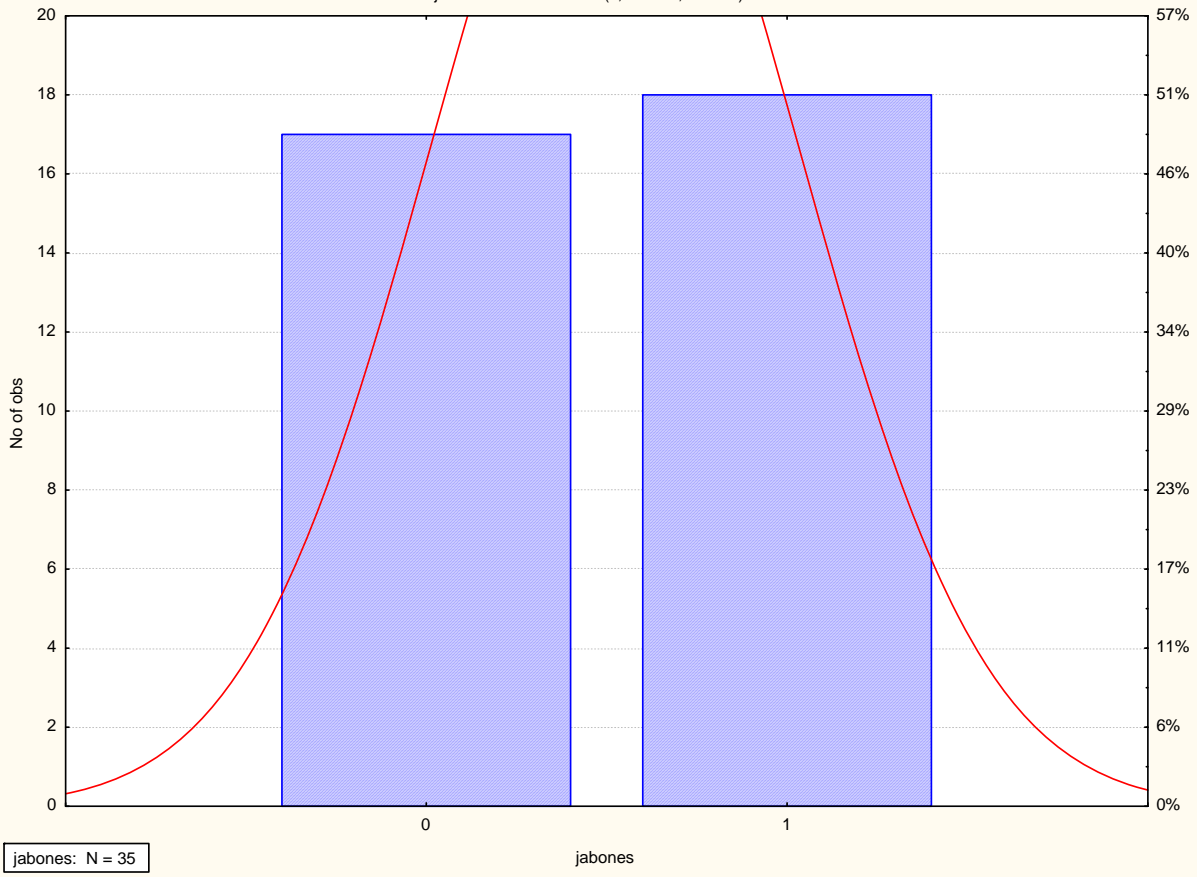
fibras vegetales. = 35*1*normal(x, 0.7143, 0.4583)



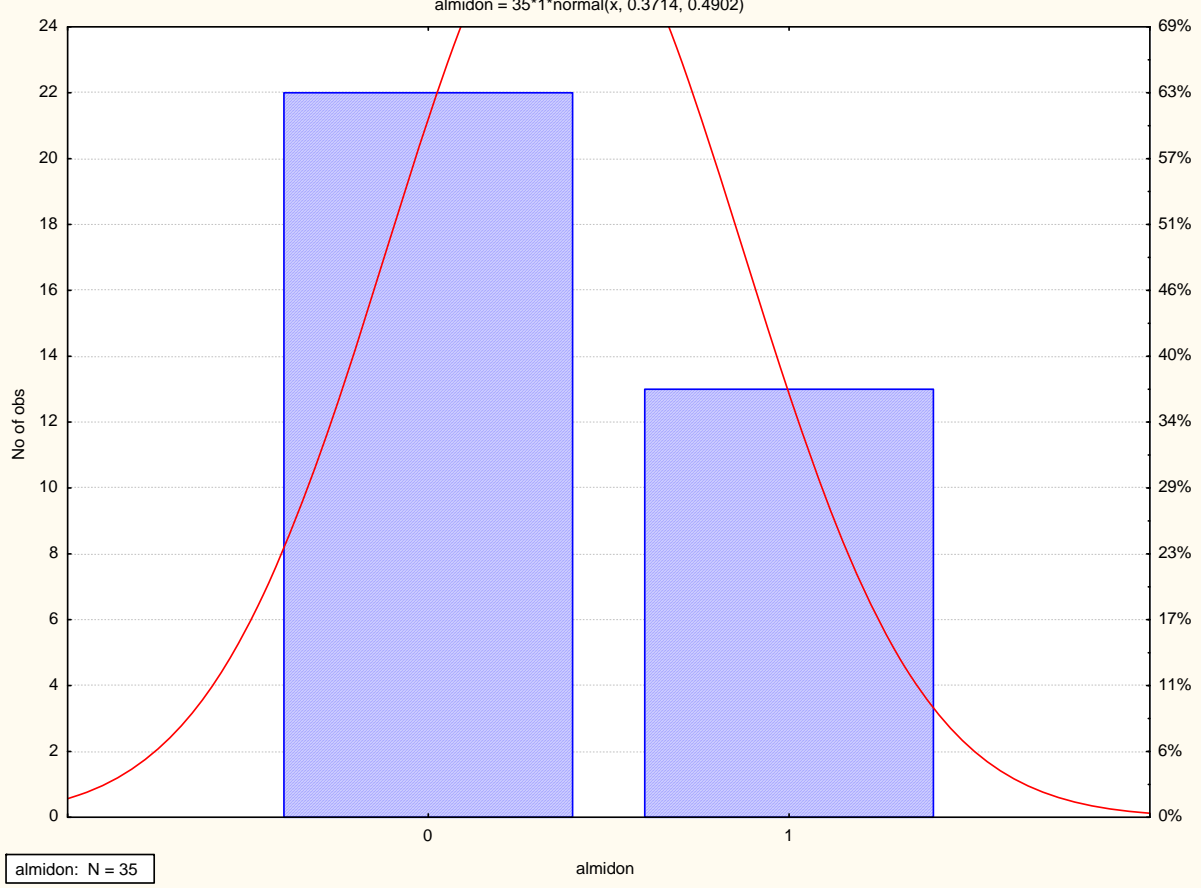
Histogram of acidos grasos
Datos Tesis - Dra AMP 42v*35c
acidos grasos = 35*1*normal(x, 0.7429, 0.4434)



Histogram of jabones
Datos Tesis - Dra AMP 42v*35c
jabones = 35*1*normal(x, 0.5143, 0.5071)

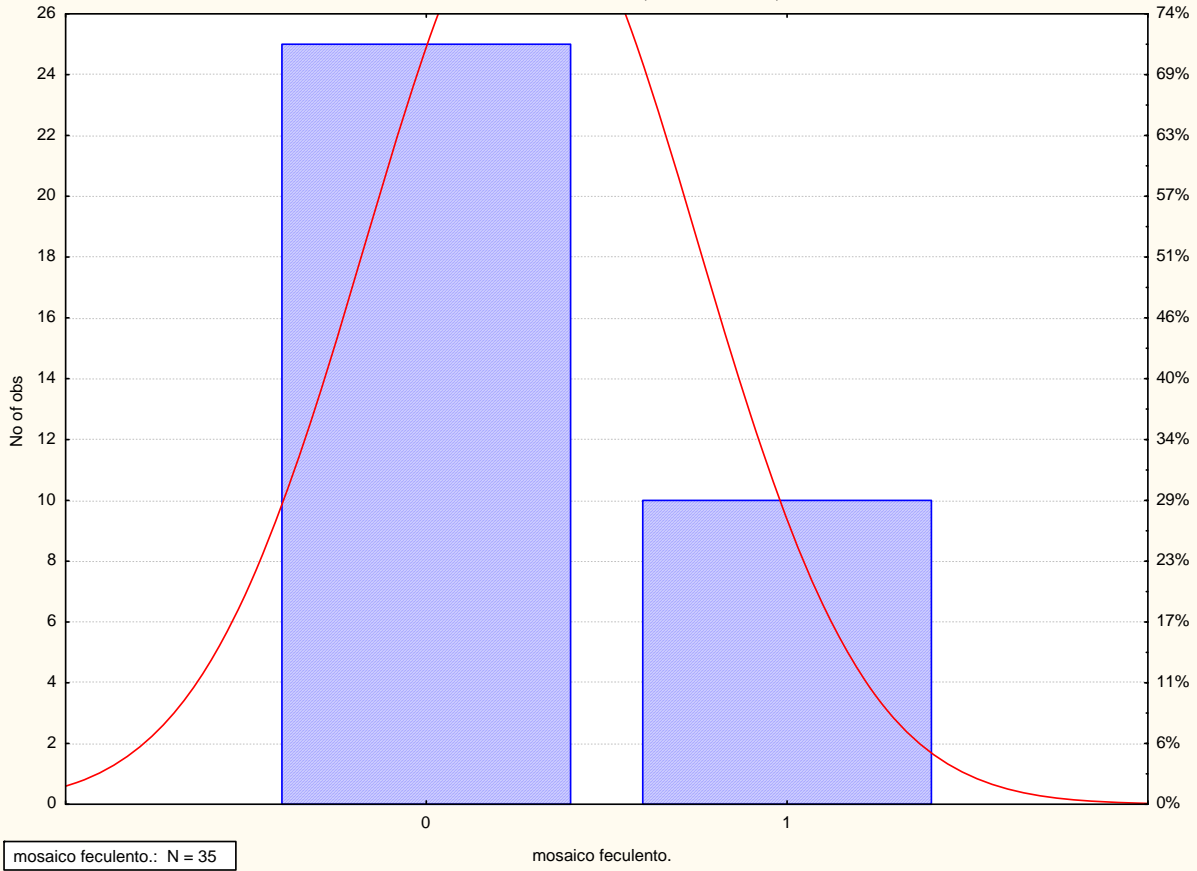


Histogram of almidon
Datos Tesis - Dra AMP 42v*35c
almidon = 35*1*normal(x, 0.3714, 0.4902)

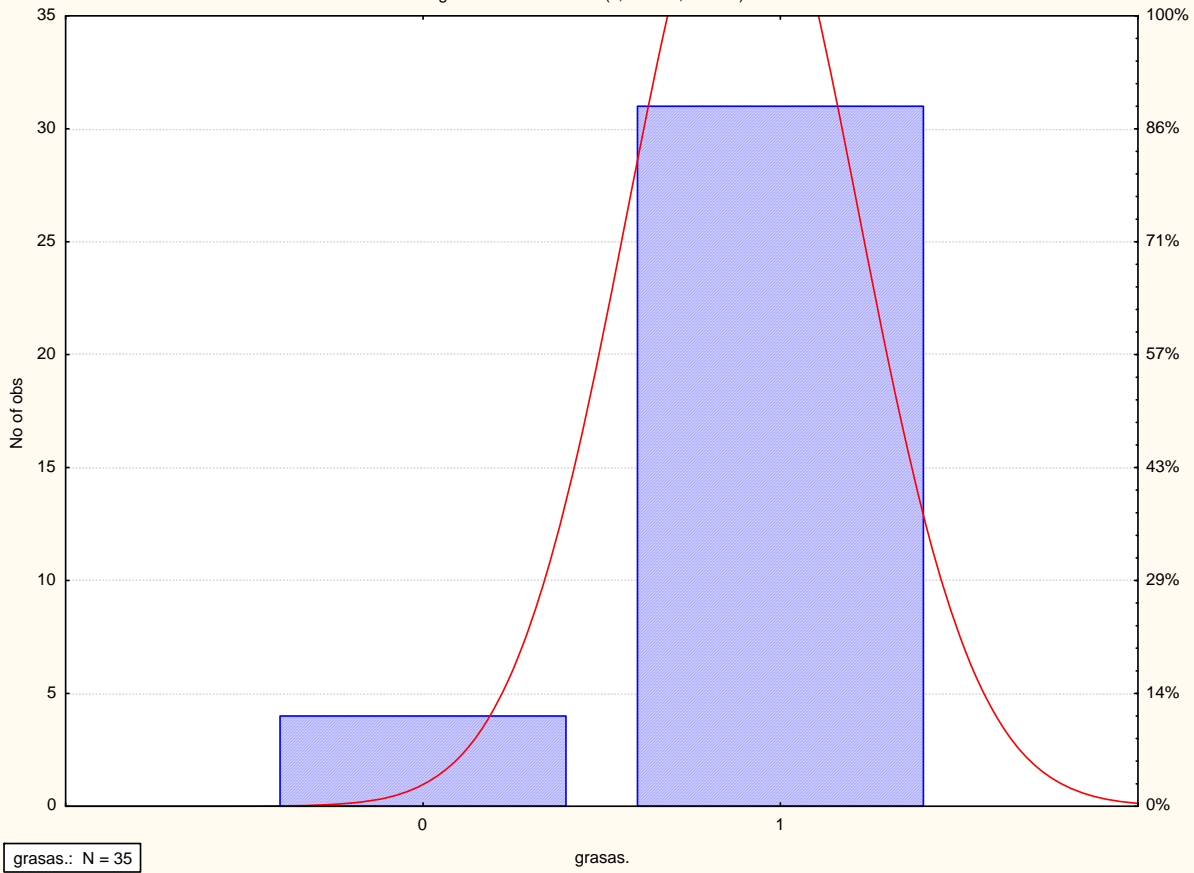


Histogram of mosaico feculento.
Datos Tesis - Dra AMP 42v*35c

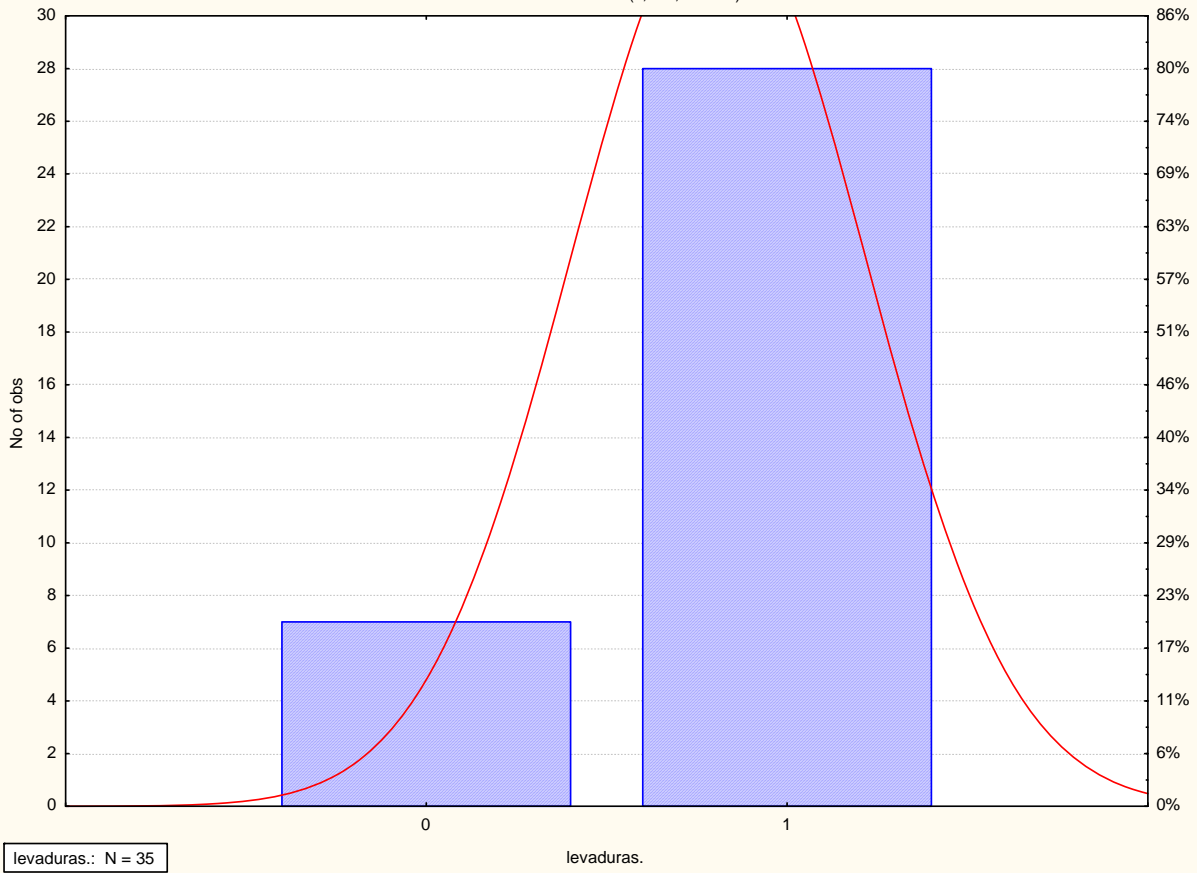
mosaico feculento. = 35*1*normal(x, 0.2857, 0.4583)



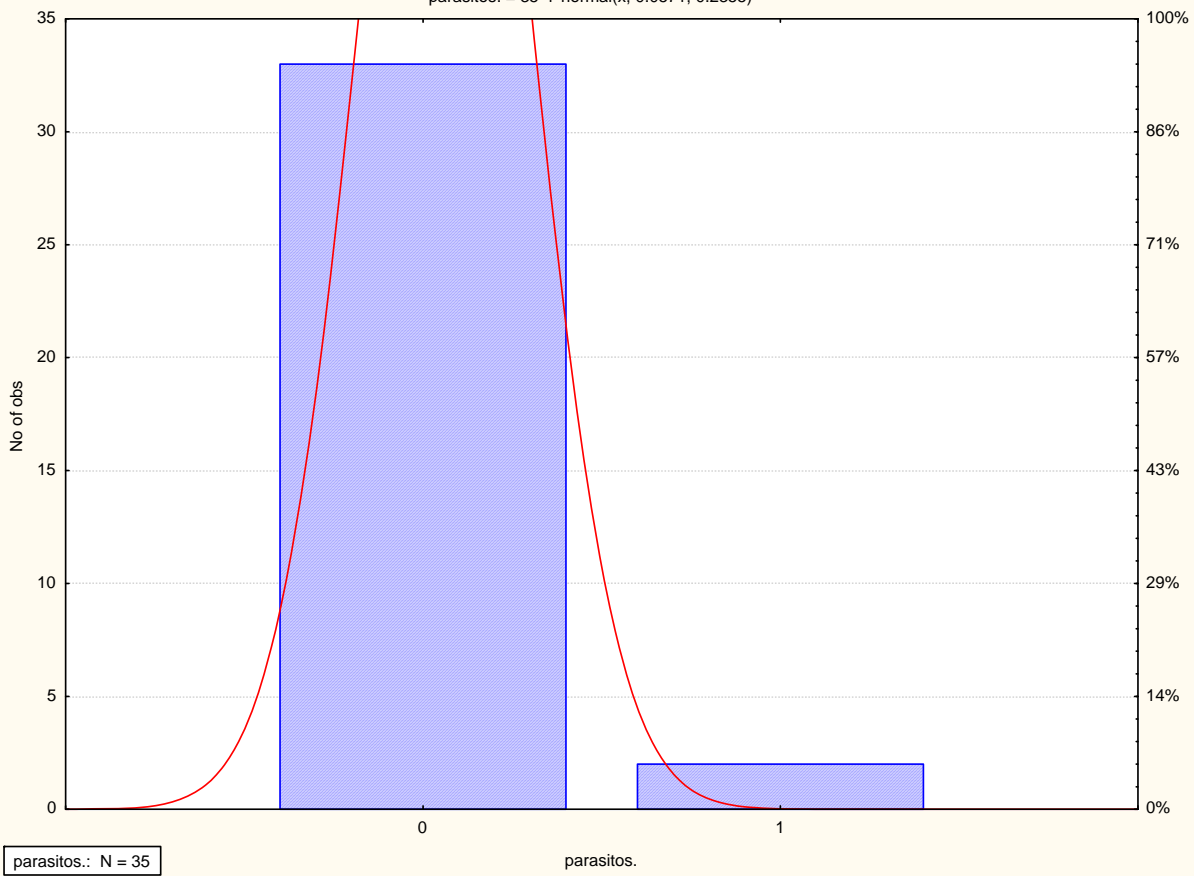
Histogram of grasas.
Datos Tesis - Dra AMP 42v*35c
grasas. = 35*1*normal(x, 0.8857, 0.3228)



Histogram of levaduras.
Datos Tesis - Dra AMP 42v*35c
levaduras. = 35*1*normal(x, 0.8, 0.4058)

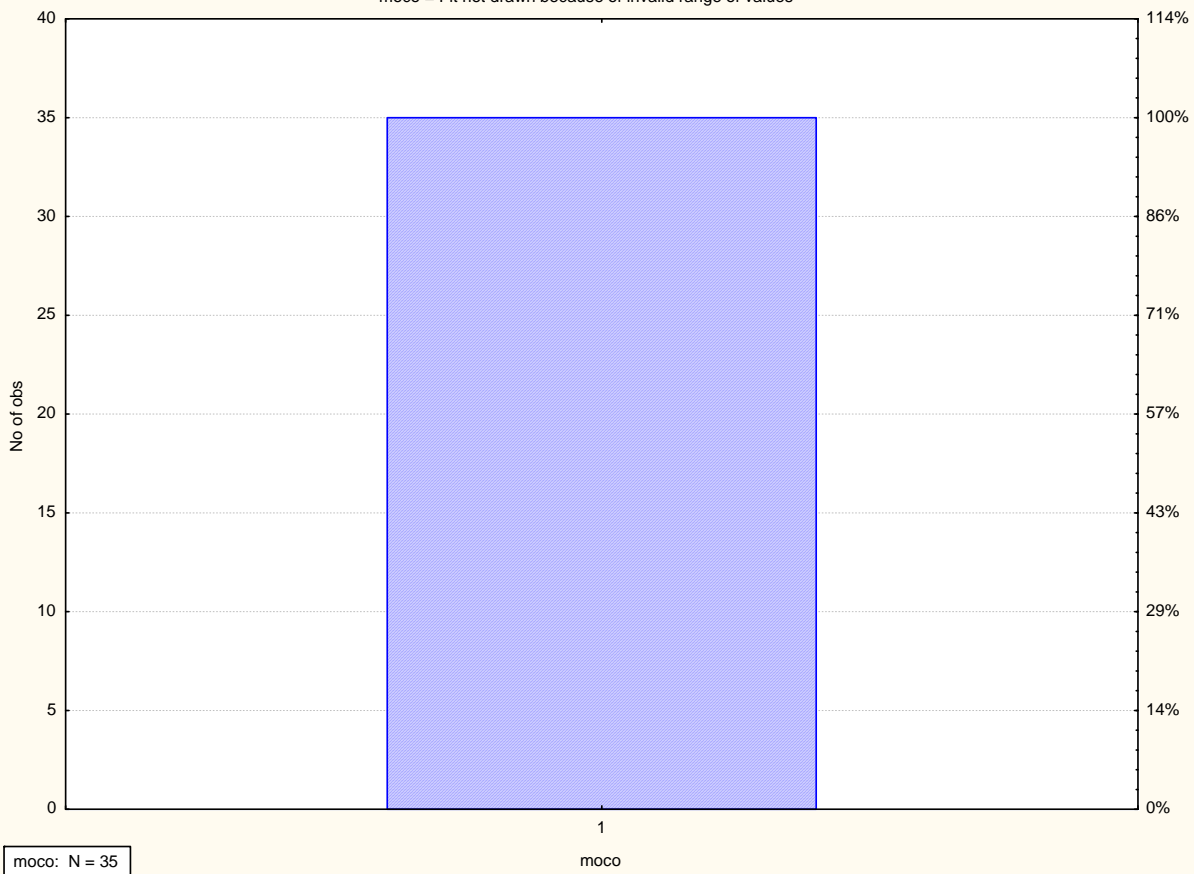


Histogram of parasitos.
Datos Tesis - Dra AMP 42v*35c
parasitos. = 35*1*normal(x, 0.0571, 0.2355)

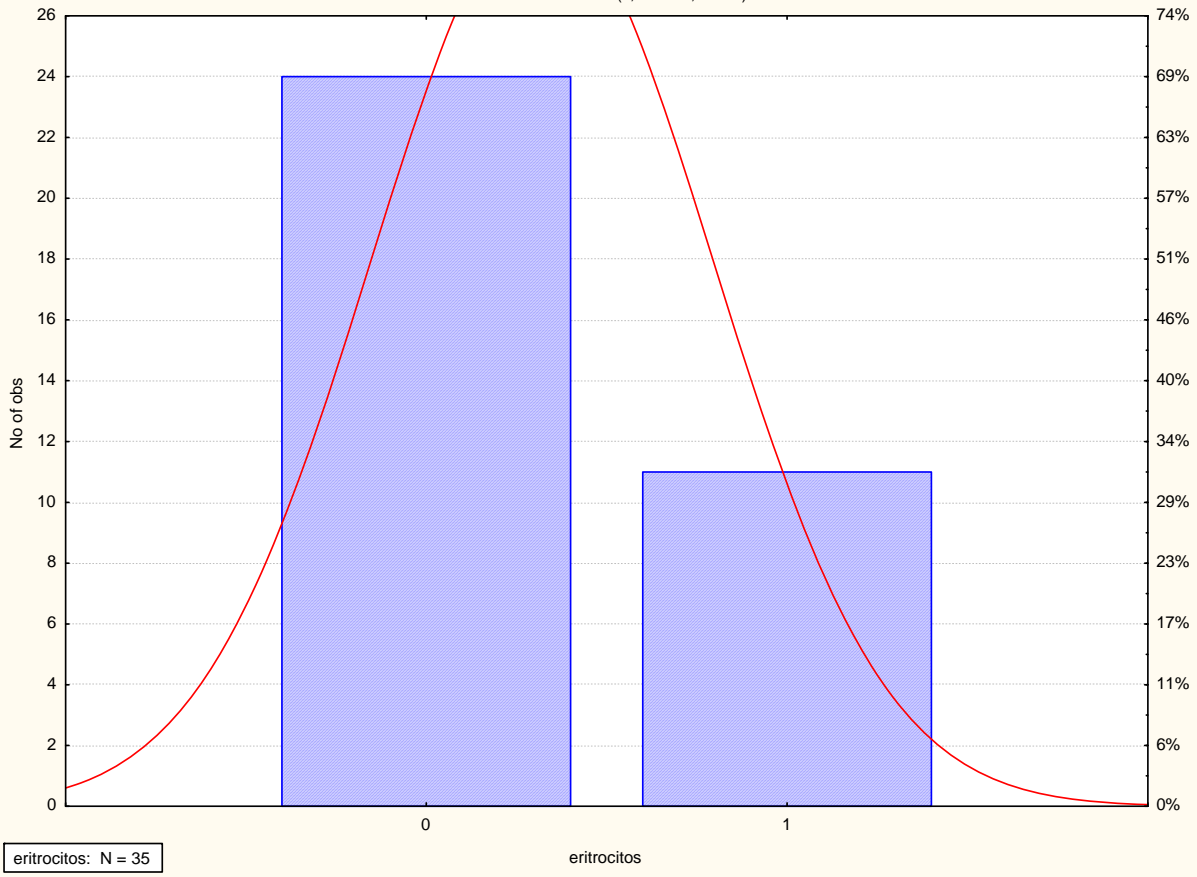


Histogram of moco
Datos Tesis - Dra AMP 42v*35c

moco = Fit not drawn because of invalid range of values

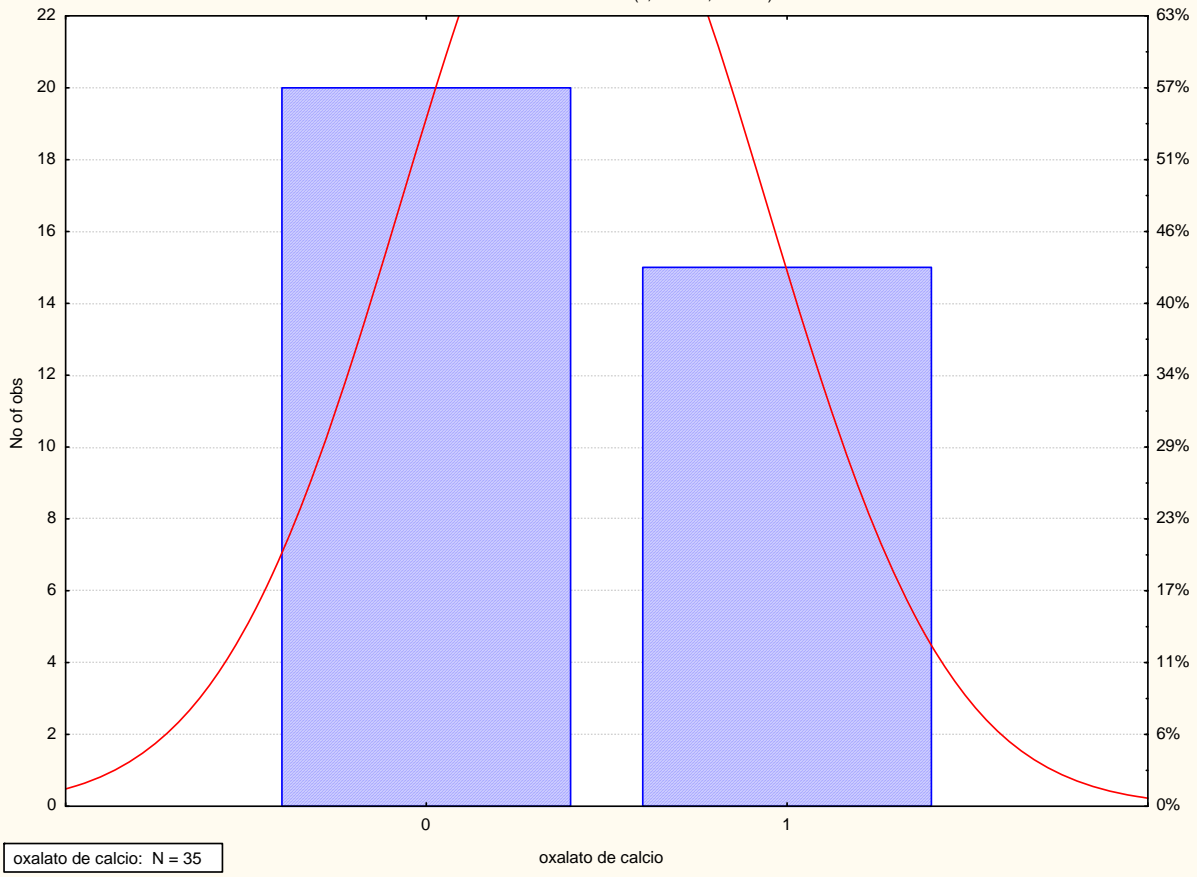


Histogram of eritrocitos
Datos Tesis - Dra AMP 42v*35c
eritrocitos = 35*1*normal(x, 0.3143, 0.471)



Histogram of oxalato de calcio
Datos Tesis - Dra AMP 42v*35c

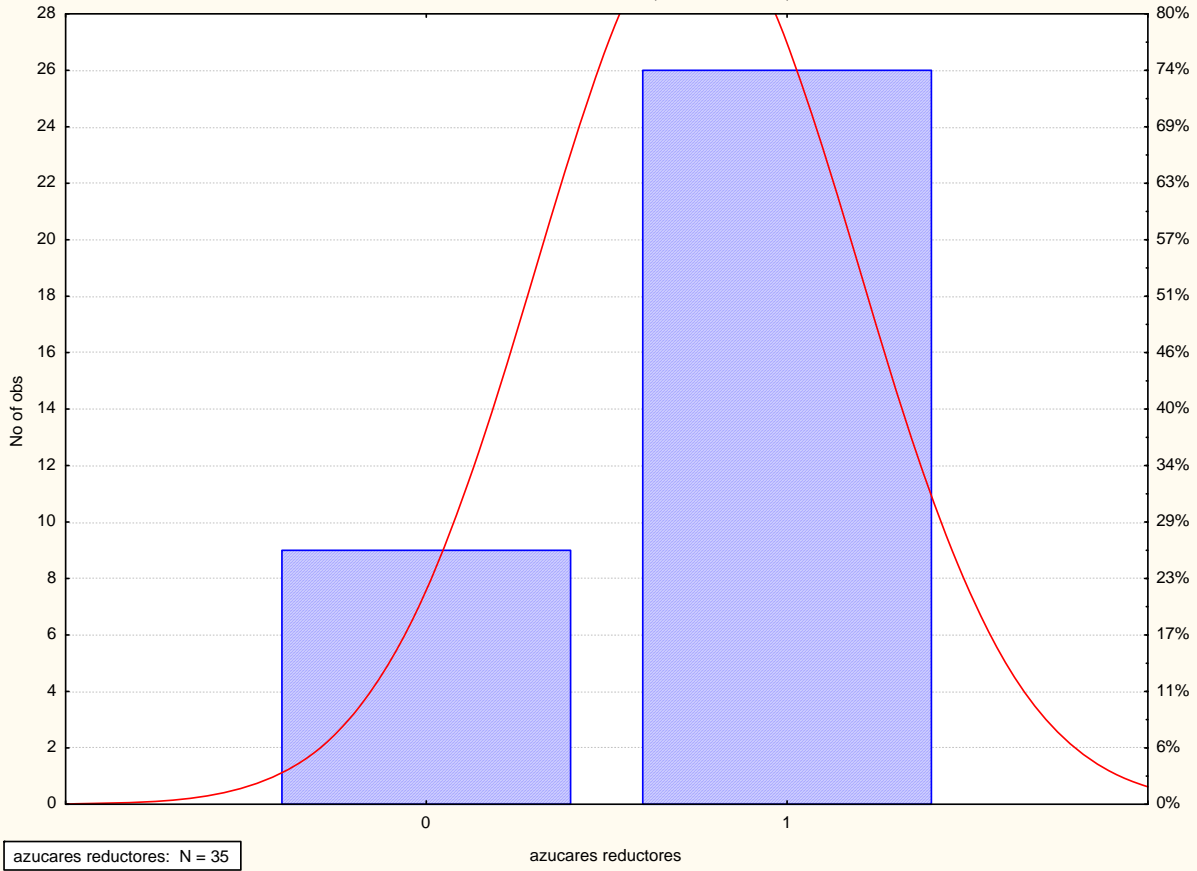
oxalato de calcio = 35*1*normal(x, 0.4286, 0.5021)



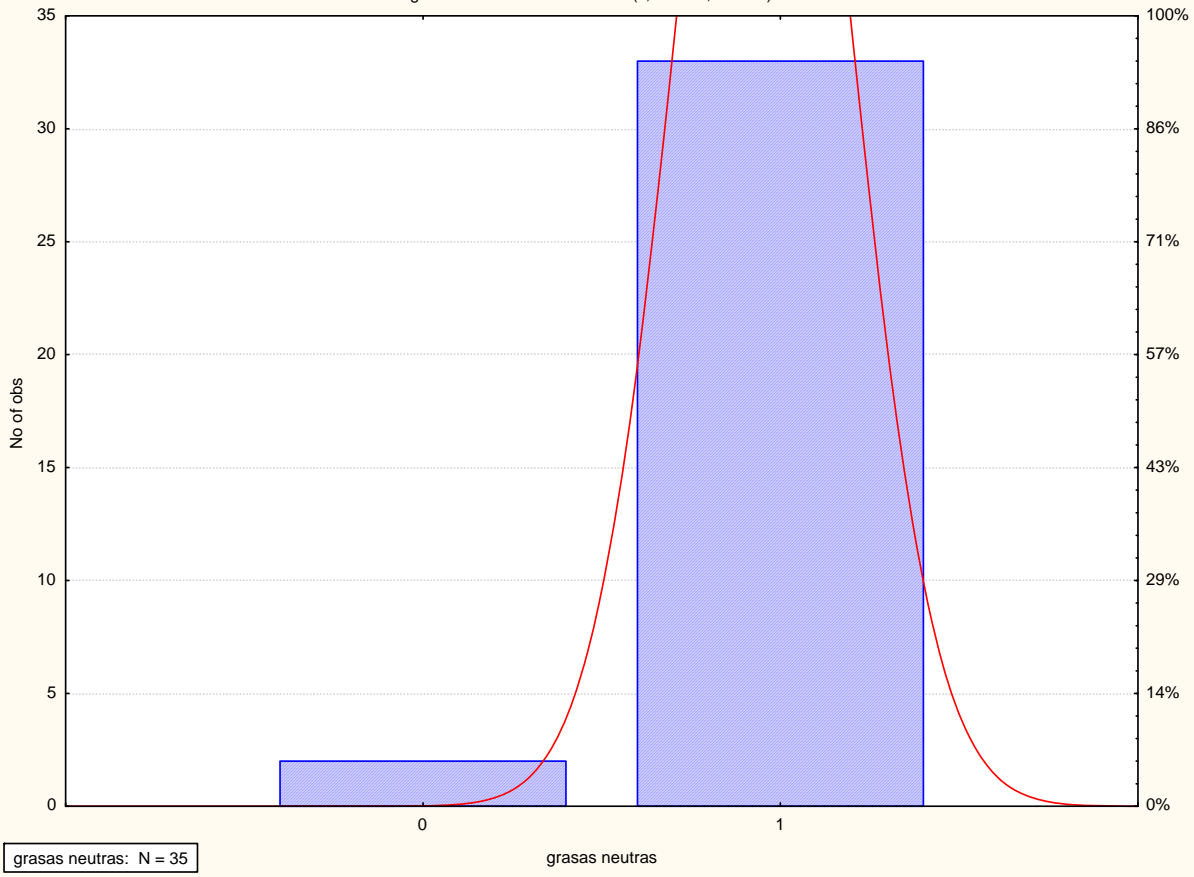
Histogram of azucares reductores

Datos Tesis - Dra AMP 42v*35c

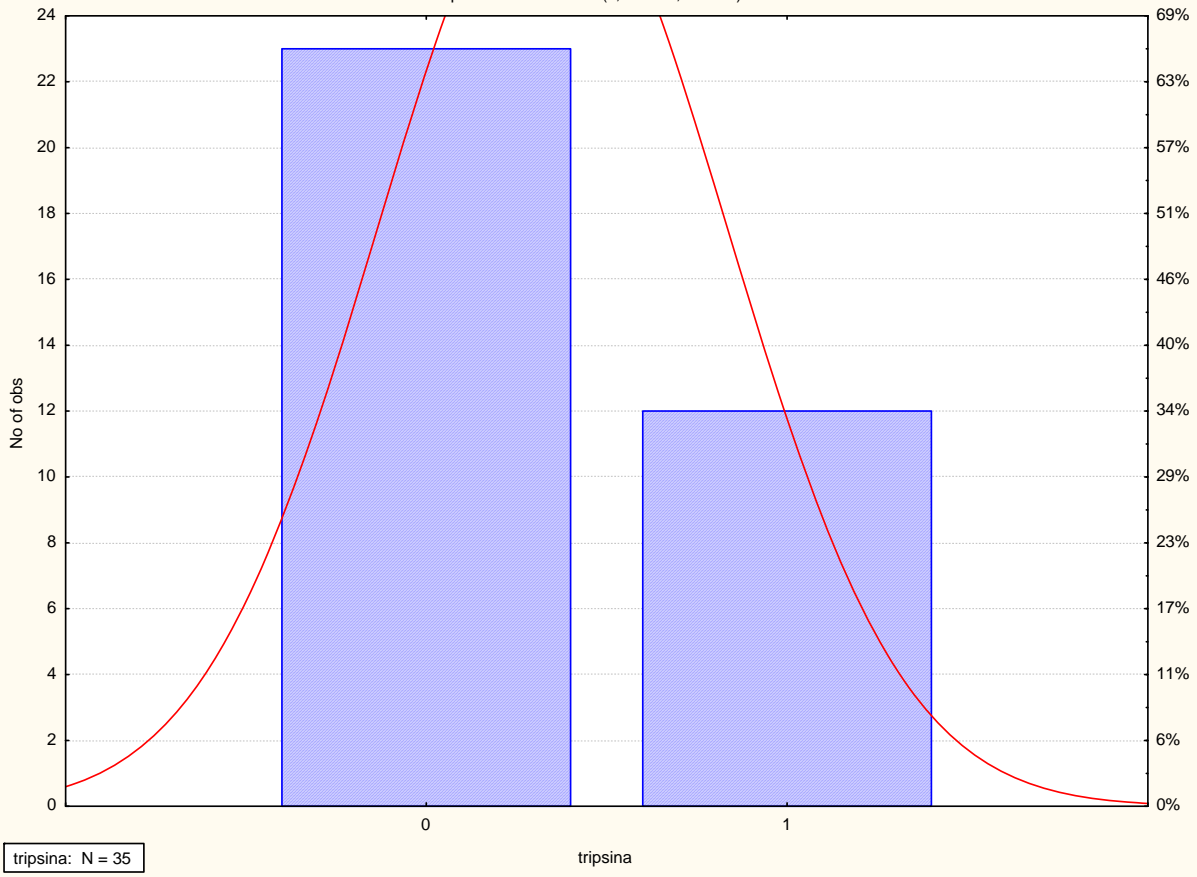
azucares reductores = $35 * 1 * \text{normal}(x, 0.7429, 0.4434)$



Histogram of grasas neutras
Datos Tesis - Dra AMP 42v*35c
grasas neutras = 35*1*normal(x, 0.9429, 0.2355)



Histogram of tripsina
Datos Tesis - Dra AMP 42v*35c
tripsina = 35*1*normal(x, 0.3429, 0.4816)



Variable	Descriptive Statistics (Datos Tesis - Dra AMP)					
	Mean	Std.Dev	Minimum	Maximum	N	No.cases Missing
RA	0.8857	0.322803	0.0000	1.0000	35	0
DA	0.6571	0.481594	0.0000	1.0000	35	0
IRA	0.9143	0.284029	0.0000	1.0000	35	0
AB	0.2571	0.443440	0.0000	1.0000	35	0
IVU	0.2571	0.443440	0.0000	1.0000	35	0
Atopia:mamá	0.6000	0.497050	0.0000	1.0000	35	0
Atopia:papá	0.4857	0.507093	0.0000	1.0000	35	0
Hermanos	0.4286	0.502096	0.0000	1.0000	35	0
Abuela	0.2000	0.405840	0.0000	1.0000	35	0
Tíos	0.4286	0.502096	0.0000	1.0000	35	0
Olor	106.0323	3.311433	101.0000	109.0000	31	4
Olor	0.6286	0.490241	0.0000	1.0000	35	0
consistencia	105.6296	2.078242	101.0000	109.0000	27	8
consistencia	0.6571	0.481594	0.0000	1.0000	35	0
aspecto	109.1613	3.578610	101.0000	114.0000	31	4
fibras musculres	0.1429	0.355036	0.0000	1.0000	35	0
fibras vegetales.	0.7143	0.458349	0.0000	1.0000	35	0
acidos grasos	0.7429	0.443440	0.0000	1.0000	35	0
jabones	0.5143	0.507093	0.0000	1.0000	35	0
almidon	0.3714	0.490241	0.0000	1.0000	35	0
mosaico feculento.	0.2857	0.458349	0.0000	1.0000	35	0
grasas.	0.8857	0.322803	0.0000	1.0000	35	0
levaduras.	0.8000	0.405840	0.0000	1.0000	35	0
parasitos.	0.0571	0.235504	0.0000	1.0000	35	0
moco	1.0000	0.000000	1.0000	1.0000	35	0
eritrocitos	0.3143	0.471008	0.0000	1.0000	35	0
oxalato de calcio	0.4286	0.502096	0.0000	1.0000	35	0
azucars reductores	0.7429	0.443440	0.0000	1.0000	35	0
grasas neutras	0.9429	0.235504	0.0000	1.0000	35	0
tripsina	0.3429	0.481594	0.0000	1.0000	35	0